

Gradu Amaierako Lana Medikuntzako Gradua

Hesteetako mikrobiotaren garrantzia obesitatean eta kirurgia bariatrikoaren emaitzetan: errebisio bibliografikoa

Egilea:

Mikel Elgezabal Gomez

Zuzendaria:

Gaizka Errazti Olartecoechea

© 2019. Mikel Elgezabal Gomez

AURKIBIDEA

ABSTRACT (EUS)	II
ABSTRACT (EN).....	III
ABSTRACT (CAS)	IV
1. SARRERA	1
1.1. Obesitatea: definizioa eta balorazio klinikoa.....	1
1.2. Obesitatearen garrantzia itxura estetikotik haratago. Prebalentzia eta komorbiditateak.	3
1.3. Obesitatearen etiopatogenia. Ikuspegi berriak: mikrobiotaren papera.	5
1.4. Obesitatearen maneia. Kirurgia bariatrikoaren papera.	8
1.5. Errebisio bibliografiko hau	11
2. MATERIAL ETA METODOAK	11
2.1. Lehen ikergaia: mikrobiota eta obesitatea.	11
2.2. Bigarren ikergaia: mikrobiota eta kirurgia bariatrikoa	12
3. EMAITZAK	13
3.1. Lehen ikergaia: mikrobiota eta obesitatea	13
3.2. Bigarren ikergaia: mikrobiota eta kirurgia bariatrikoa	14
4. EZTABAIDA	16
4.1. Hesteetako mikrobiotaren papera obesitatean	16
4.2. Hesteetako mikrobiotaren papera kirurgia bariatriko eta metabolikoan....	24
5. ONDORIOAK	31
5.1. Mikrobiota eta obesitatea.....	31
5.2. Mikrobiota eta kirurgia bariatrikoa.....	31
6. BIBLIOGRAFIA.....	32

ABSTRACT (EUS)

Sarrera: obesitatea eta berarekin erlazionaturiko patologiak (sindrome metabolikoa, gaixotasun kardiobaskularrak, DM) maila globalean morbi-mortalitate kausa nagusietako bat dira, gaur egungo medikuntza eta gizartearen erronka handi bat bilakatuz. Azken urteetan jasaten ari den prebalentziaren handipenaren aurrean Zientzia azalpen etiologiko berrien bila aritu da eta hauen artean, hesteetako mikrobiotak bereganatu du ikertzaileen arreta. Aldi berean, obesitate morbidoaren terapia efektibo bakartzat hartzen den kirurgia bariatrikoak duen arrakastan ere inplikatu izan da hesteetako mikrobiota. Lan honek beraz bi hipotesi, bi ikergai izan ditu: alde batetik hesteetako mikrobiotak obesitatean daukan eragina eta bestetik kirurgia bariatrikoan duen eragina.

Metodoa: bi hipotesiak ikertzeko, bakoitzaren inguruko errebisio bibliografiko bat burutu da. Helburu honekin datu-base nagusietan 2018ko abendura arte argitaraturiko literatura arakatu dugu.

Emaitzak: gure hasierako bilaketak 2011 artikulua jaso zituen, 1476 lehen hipotesiaren inguruan eta 535 bigarren hipotesiaren inguruan. Titulu edo/eta abstractak irakurritz bahetu genituen artikulua, emaitzat 29 artikulua lortuz: 20 obesitatea eta mikrobiotari buruz eta 9 mikrobiota eta kirurgia bariatrikoari buruz. Ostean artikulua hauen testu osoaren irakurketa kritikoa egin zen, eztabaida eginez eta ondorioak ateraz.

Ondorioak: mikrobiotak eragin nabaria du obesitatearen garapenean energia bilketa, bide hormonal eta inflamatorio ezberdinetan duen efektuaren bitartez. Hala ere, mikrobiota obesogeniko perfil zehatz baten bilaketan desadostasunak daude. Alderdi honetan maila taxonomiko baxuen (filum mailatik beherago) analisisa iradokitzen da, asoziazio sinplez haratago begiratzuz eta datuen analisi multiomikoak (mikrobioma, genoma, epigenoma eta gainerako *omak* bateratuta) egiteko tresnak baliatuz. Beste alde batetik, kirurgia bariatrikoak sakonki erremodelatzen du hesteko mikrobiota, Roux-en-Y bypass gastrikoak gehiago eta egokiago Gastrektomia bertikalak baino. Dena den, ikerketa gehiago, sakonago eta epe luzeagokoak behar dira kirurgia bariatriko ezberdinek mikrobiotan duten eragina zehazteko.

Hitz gakoak: obesitatea, hesteetako mikrobiota, kirurgia bariatrikoa, multiomika.

ABSTRACT (EN)

Introduction: obesity and its related comorbidities (such as metabolic syndrome, cardiovascular disease and DM) are one of the leading causes of global morbidity and mortality, and have become a main challenge for 21st century Medicine and a threat to social wellbeing. Its rapidly increasing prevalence has raised concerns and has prompted scientists to look out for new etiologic factors and therapeutic targets, with gut microbiota taking central stage in recent years: indeed a certain profile of gut microbiota has been linked to obesity. Additionally, intestinal flora has also been mentioned as a potential mediator of the beneficial effect bariatric surgery has demonstrated in morbid obesity patients. In this systematic review, we aimed to explain how gut microbiota affects the development of obesity as well as investigating its role on the effects of bariatric surgery.

Methods: in order to look into these two hypotheses, we carried out a comprehensive research of the main databases, including articles published up until December 2018.

Results: our initial search resulted in a sum of 2011 papers, with 1476 of them referring to our first hypothesis and 535 alluding to the second one. After screening titles and/or abstracts, a final amount of 29 articles was included: 20 regarding obesity and gut microbiota and 9 in relation to microbiota and bariatric surgery. A full text screening and critical review of these articles was then performed on them before being incorporated.

Conclusion: gut microbiota is heavily involved in the development of obesity through its participation in several pathways regarding energy uptake, hormone regulation and inflammatory cascades. However, whether having a certain microbiota profile can precipitate obesity or not remains contested. Literature suggests microbiota changes at lower taxonomic levels should be looked into, rather than changes at phylum level. As opposed to simple associations, complex multiomic analysis of biological big data (consisting of the study of microbiome, genome and epigenome among others) is required. On the other hand, bariatric surgery (notably Roux-en-Y gastric bypass rather than Sleeve gastrectomy) has shown to significantly remodel gut microbiota. Nevertheless, more and longer-term investigations are needed in order to fully understand gut microbiota's influence on surgery results and how to improve them.

Key words: gut microbiota, obesity, bariatric surgery, multiomics

ABSTRACT (CAS)

Introducción: la obesidad y sus comorbilidades (síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y DM, entre otras) son una de las principales causas de morbi-mortalidad global y por lo tanto un reto para la medicina y sociedad actuales. El vertiginoso aumento de su prevalencia en las últimas décadas ha despertado la preocupación de la comunidad científica y ha hecho aumentar el interés por la búsqueda de nuevos factores etiológicos y dianas terapéuticas, entre las que destaca la microbiota intestinal: recientemente se ha relacionado un perfil concreto de flora intestinal con la obesidad. Asimismo, la flora intestinal ha sido nombrada como potencial mediador del efecto beneficioso que la cirugía bariátrica posee en pacientes con obesidad mórbida. En esta revisión de la bibliografía, tratamos de explicar cómo la microbiota puede afectar al desarrollo de la obesidad, además del rol que tiene en los efectos terapéuticos de la cirugía bariátrica.

Métodos: para responder a estas hipótesis, llevamos a cabo una búsqueda bibliográfica de las principales bases de datos, con artículos publicados hasta diciembre del 2018.

Resultados: la búsqueda inicial dio un resultado de 2011 artículos, de los cuales 1476 respondían a nuestro primer tema de estudio (*Microbiota y obesidad*) y 535 al segundo (*Microbiota y cirugía bariátrica*). Tras visualizar títulos y/o abstracts, un total de 29 artículos fueron elegidos. 20 de ellos tratan sobre la primera hipótesis y microbiota intestinal y los 9 restantes sobre la segunda. Posteriormente se llevó a cabo una lectura crítica de estos artículos previa a su inclusión definitiva.

Conclusión: la microbiota intestinal influye en el desarrollo de la obesidad mediante su participación en diversos procesos relacionados con el uso de la energía, la regulación hormonal y la inflamación. Sin embargo, la existencia de un perfil concreto de microbiota que desarrolle obesidad ha sido puesta en duda. En este aspecto la literatura sugiere centrarse en cambios a niveles taxonómicos más bajos a los del phylum; ir más allá de asociaciones simples y adoptar un enfoque amplio basado en el análisis multiómico del *big data* biológico, aunando datos sobre microbioma, genoma o epigenoma, entre otros. Por otro lado, la cirugía bariátrica (más el Bypass gástrico en Y-de-Roux que la Gastrectomía vertical) ha demostrado provocar un cambio significativo en la composición y función de la microbiota intestinal. No obstante, son necesarias investigaciones más concretas y a un plazo más largo para poder entender la influencia de la flora intestinal en los resultados de la cirugía y en cómo mejorarlos.

Palabras clave: microbiota intestinal, obesidad, cirugía bariátrica, multiómica.

1. SARRERA

1.1. OBESITATEA: DEFINIZIOA ETA BALORAZIO KLINIKOA.

Obesitatea gaixotasun endokrino-metaboliko bat da, zeinetan osasunarentzako kaltegarria den gantz pilaketa anormal edo gehiegizkoa gertatzen den. Munduko Osasun Erakundearen (MOE) arabera, patologia hau definitzen duen parametroa gorputz masa indizea (GMI) da: pertsona baten pisua kilogramotan, zati altuera metroan ber 2 (kg/m^2). Hala, pertsona baten $\text{GMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ izatea obesitatearen diagnostikoa da [1]. Lehenengo momentutik obesitatea entitate patologikotzat identifikatu eta etiketatzeko era objektibo hau funtsezkoa da, SEEDOren (Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad) hitzetan “gure historiako gaixotasun prebalente, infrabalotatu, infradiagnostikatu eta infratratatuenetariko bat” baita; hain zuzen ere, obesitatea [2].

GMIaren arabera gradu ezberdinetan sailkatzen da aipaturiko gantz pilaketa patologikoa. Nazioartean MOEk bi entitate zehaztu ditu: alde batetik gainpisua eta bestetik obesitatea, 3 gradutan sailkatua. Estatu mailan, SEEDOk garatutako sailkapen konplexuagoa dago onartua, zeinak gainpisua bi kategoriatan banatzen duen eta obesitateari laugarren kategoria bat gehitzen dion: muturreko obesitatea (**1. Taula**).

1. Taula. Obesitatearen GMIaren araberrako sailkapenak. MOE (goian) eta SEEDO 2017 (behean).

Sailkapena	GMI (kg/m^2)
Normopisua	18,5 - 24,9
Gainpisua	25 - 29,9
1. graduako obesitatea (moderatua)	30 - 34,9
2. graduako obesitatea (larria)	35 - 39,9
3. graduako obesitatea (morbidoa)	>40
Sailkapena	GMI (kg/m^2)
Pisu gutxiegitasuna	18,5
Normopisua	18,5 - 24,9
1. graduako gainpisua	25 - 26,9
2. graduako gainpisua	27 - 29,9
1. graduako obesitatea	30 - 34,9
2. graduako obesitatea (morbidoa)	35 - 39,9
3. graduako obesitatea (muturrekoa)	> 40

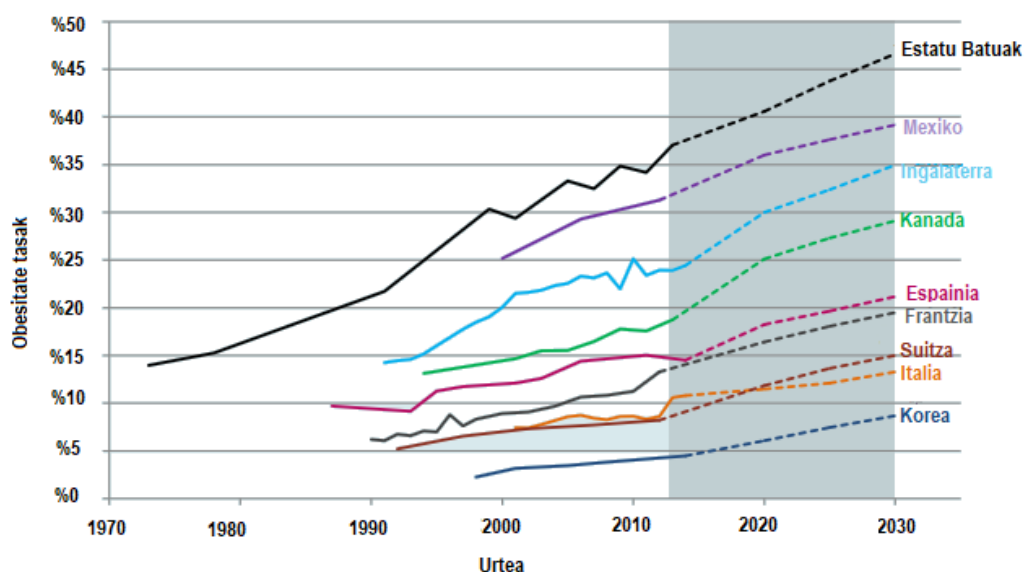
Obesitatea definitzeko beste modu bat gorputzeko gantz proportzioaren estimazioa da. Kopuru hau %25etik gorakoa bada gizonetan edo %33tik gorakoa emakumeetan, paziente bat obesoa izango da. Metodo honen erabilpenak baina, baliabide ugari eskatzen ditu (azaleko tolesturen neurketa, inpedantzia bioelektrikoa, dentsitometria, RM edo OT, kasu) eta ez du abantaila esanguratsurik eskaintzen GMIren neurketaren aurrean. Hori dela eta, praktikotasun eta gantz proportzioarekin duen korrelazio onagatik, GMI da mundu mailan onartuen dagoen gaixotasuna definitzeko tresna [2].

Hala ere, obesitatearen balorazio kliniko osoak aldagai gehiagoren azterketa eskatzen du [3]. Praktika klinikoan ezinbestekoa da gantzaren distribuzio patroia zehaztea, zeinaren arabera bi obesitate mota nagusi antzeman daitezkeen. Alde batetik, distribuzio gluteo-femorala (ginoidea) emakumeetan ohikoagoa da eta gantz pilaketa abdomenaren behealde, aldaka eta izterretan gertatzen da. Bestetik, distribuzio abdominala (androidea, zentrala) gizonetan gertatu ohi da. Kasu honetan gantza gorputzaren goi-erdialdean eta abdomenean pilatzen da, erraien artean kokatuz. Bigarren mota hau bereziki kezkagarria da, arazo metaboliko eta kardiobaskularrekin estuki lotuta baitago. Obesitate patroia androide eta ginoideen artean muga objektibo bat ezartzeko, SEEDOk gerriko perimetroa (GP) gomendatzen du bere 2016ko kontsentsuan. Bai SEEDO eta bai MOErentzat $GP \geq 102$ cm duten gizonek eta $GP \geq 88$ cm duten emakumeek obesitate abdominal diagnostikoa dutela onartzen da [4].

Ondorioztatu liteke beraz, orain arte aipatutako bi parametroen artean korrelazio ona dagoen arren, GMI gehienbat obesitatea definitu eta diagnostikatzeko dela baliagarria; GP diabetes zein gertaera kardiobaskularren arriskua (azken finean obesoen bizi kalitatea eta pronostikoa markatuko dutenak) zehazteko doiagoa den bitartean [5]. Halaber, GP oso lotua dago Sindrome metabolikoa (*X syndrome*, intsulinarekiko erresistentzia sindromea) izeneko gaixotasunarekin. Sindrome metabolikoa oso prebalentea da obesitate abdominallean, baita obesitaterik gabeko GP altuan ere. Sindrome hau “Laukote letala” ere izendatua izan da, definitzen duten hipertentsio, hipergluzemia, hiperlipemia eta GP altuari aipu eginez. Azken hau da hain zuzen, IDFren (International Diabetes Federation) 2006ko irizpideetan garrantzi handiena duen parametroa [6]. Sindrome metabolikoak zubi lana egiten du obesitate zentrala eta II. motako diabetes mellitus eta ebentu kardiobaskularren agerpenaren artean, horretan datza bere garrantziak.

1.2. OBESITATEAREN GARRANTZIA ITXURA ESTETIKOTIK HARATAGO. PREBALENTZIA ETA KOMORBILITATEAK.

Obesitateak eta, batez ere beragandik eratorritako konplikazio eta erlazionaturiko gaixotasunek (hurrengo lerroetan ikusiko ditugun sindrome metabolikoa, diabetesa edo hipertentsio arteriala, besteak beste) neurrigabeko inpaktua dute gaur egungo gizakiarengan, bai osasun alderdian bai alderdi sozialean. MOEk, bere 2016ko txostenean, 1900 miloi pertsonatan (munduko populazio helduaren %39) zifratu zuen gainpisua zutenen kopurua. Horietatik 650 milioik (munduko helduen %13) obesitatea pairatzen dute. Irudi finko hau kezagarria bada, bilakaera are kezagarriagoa da. 1975. urtetik hona, munduko obeso kopurua hirukoiztu egin da, eta jadanik gehiegizko pisuak pisu gutxiegitasunak baino heriotza gehiago eragiten ditu herrialdeen gehiengoan [1]. Etorkizunera begira, iragarpenak ez dira baikorrak. 2011n The Lancet aldizkariak argitaratuko obesitateari buruzko serieak alarma piztu zuen mundu anglosaxoian. Ikerketa honek obesitatearen larritasuna “pandemia” mailan kokatu eta hurrengo iragarpenak egin zituen: 2030. urterako, EEBBko obesitatearen prebalentzia proiektatua %50-51 izango da gizonetan eta %45-52 emakumeetan. Erresuma Batuan berriz, gizonetan %41-48 eta emakumeetan %35-43 [7]. Antzeko proiektzioa egin zuen 2017an OCDEk, estatu kideen osasun inkestetako datuak erabiliz. (**1. Figura.**)



1. Fig. OCDEko estatu kideen orain arteko obesitate-tasak eta haien proiektzioa. OCDE, 2017. [8]

Hurbilago etorrira, espainiar estatuan biztanleriaren %21,6 (gizonen %22,8 eta emakumeen %20,5) da obesoa [9]. Obeso morbidoen kopurua XXI. mendeko lehen hamarkadan bikoiztu da, populazioaren %5-8 jasoz [10]. Estatuan, obesitatea ohitura pertsonalak aldatuz ekidingarriak diren heriotzen bigarren kausa nagusia da jadanik, soilik tabakoaren atzetik [11]. Euskal Herrian hobeak dira datuak, kezkarriak izanagatik. 2018ko EAEko Osasun Inkestak gizonen %14k obesitatea pairatzen duela dio, 2013ko datu bera. Emakumeen %11 dira obesoiak, 2013n baino apur bat gutxiago. Zenbaki absolutuetan, 232.590 dira EAEko obesoiak; Nafarroan, 59.300 [12, 13].

Dena den, obesitatearen arazoaren garrantziaz jabetzeko prebalentzia zenbakietatik haratago joan behar da. Izan ere, obesitateak pazientearengan suposatzen duen zama ez da zama literala zein estetiko soilik. Obesitatearen benetako arriskua, pazientearen ongizatea kolokan jarri eta morbi-mortalitatea handitzen duena, haren komorbiditateak (erlazionaturiko gaixotasunak) dira. Hauen eraginez, obesitatea urtero 3,4 milioi heriotzen kausa da, bai eta munduko galdutako bizitza urte potentzialen (GBUP) %3,4ren erantzule [14]. Komorbiditateek egiten dute obesitatea mundu mailan 5. heriotza kausa nagusia, eta Mendebaldeko herrialde batzuetan, EEBB kasu, heriotza ekidingarrien lehen kausa. Ekonomikoki, Europan Osasun Sistementzako zama eskerga suposatzen du: %20 gastu sanitario eta %68 gastu farmakologiko gehiago [15].

Obesitatearen komorbiditatez ari garenean, klasikoki obesitatearen patologiarene zati handiena eragiten duten lau gaixotasun aipatzen dira: sindrome metabolikoa, hipertentsio arteriala, dislipemia eta II. motako diabetes mellitus (DMII) [1, 16]. Komorbiditate *klasikoez* gain, berriki gaixotasun gehiagorekin harremandu da obesitatea, minbizia kasu. Obesitatea minbiziaren kausa da: asoziazio argia topatu da kolon, ondeste, endometrio, giltzurrun, pankreas, hestegorri eta emakume postmenopausikoen bular minbizien eta obesitatearen artean. Gainera, besteak beste: Loaren Apnearen Sindromea (SAHS), zeinetan obesitatea lehenengo arrisku faktorea den; gaixotasun psikiatrikoak, %25eko arrisku handiagotuarekin; Esteatosi Hepatiko Ez Alkoholikoa (NAFLD), obesoi morbidoen %100ak daukana; eta artrosia [17, 18].

Hauez gain, obesitateak erlazionaturiko bestelako patologia ugari ditu aparatuz-aparatu, **2. Taulan** zerrendatu direnak.

2. Taula. Obesitatearen komorbilitateak aparatuz-aparatu sailkatuta. *Komorbilitate klasikoak, morbi-mortalitate gehien pilatzen dutenak, beltzez.*

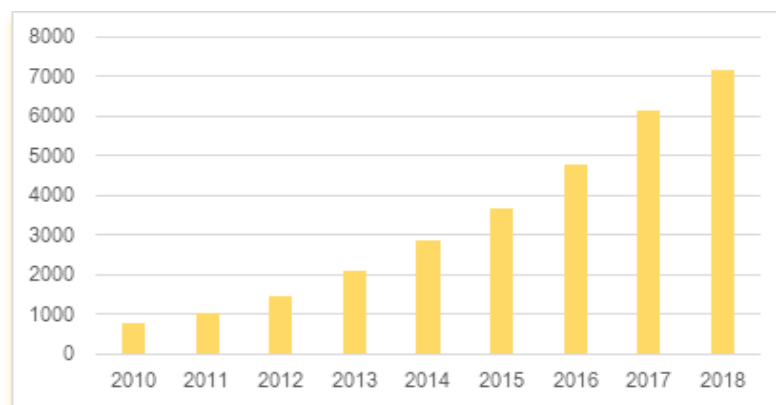
Aparatua/Konplikazio mota	Konplikazioa
Kardiobaskularrak	Hipertentsio arteriala, gaixotasun koronarioa, bihotz gutxiegitasuna, gaixotasun arterial periferikoa
Endokrino-metabolikoak	DM, sindrome metabolikoa, gota
Digestiboak	Errefluxu gastroesofagikoa, behazun litiasia, esteatosi hepaticoa, hiato etena.
Arnas aparatukoak	Loaren apnea hipopnea sindromea
Minbiziak	Kolon, ondeste, endometrio, giltzurrun, pankreas, hestegorri, bular minbizia (postmenopausian).
Erreumatikoak	Artrosia (koxofemorala, belauneko)
Ginekologikoak	Haurdunaldi/erditze konplikazioak, Obulutegi polikistikoaren sindromea, amenorrea, metrorragia
Psikiatrikoak	Depresioa, antsietatea, elikadura portaeraren asaldurak.
Neurologikoak	Migraina, dementzia, hipertentsio intrakranial onbera.

Laburbilduz, zera esan liteke: obesitatea patologia ia ororen etiologian aurki daiteke, zaila baita obesoa den pazientean populazio orokorrean baino prebalenteagoa ez den patologia bat topatzea, bai eta obesitatearen agertzearekin okerrera ez doan gaixotasun bat topatzea. Obesitatea ia patologia guztietan egon daiteke inplikaturik. Errealitate honek obesitateari aurre egitearen erronka XXI. mendeko medikuntzaren eta gizartearen lehentasun bezala jarri behar du, erakunde ugariarentzat [1, 2].

1.3. OBESITATEAREN ETIOPATOGENIA. IKUSPEGI BERRIAK: MIKROBIOTAREN PAPEREA.

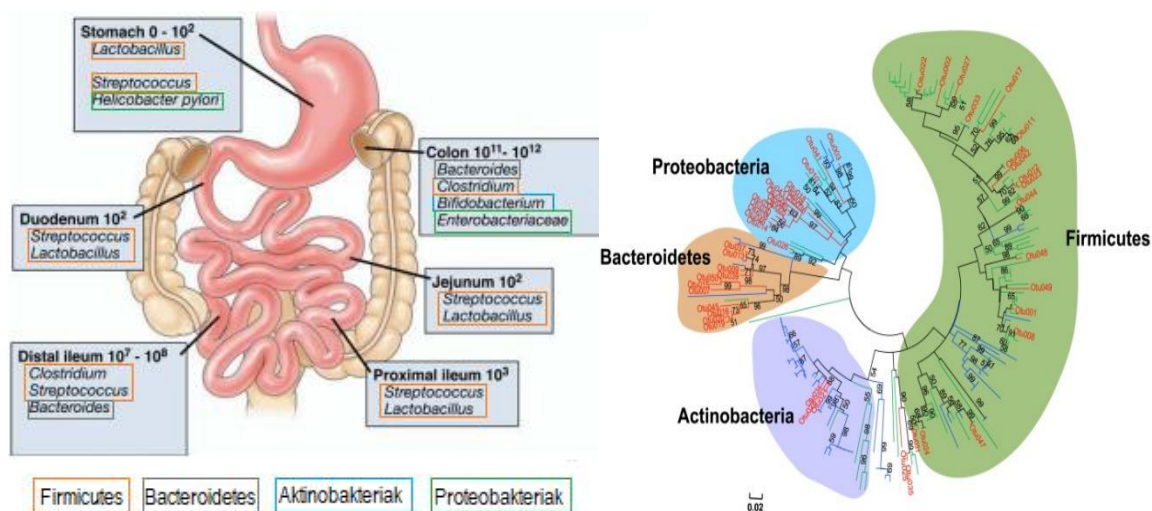
Tipikoki esan izan da obesitatearen oinarrian organismo batek jasotako eta erabilitako kalorien arteko desoreka bat dagoela, lehenengoaren alde. Objektiboki hala da, baina balantze kaloriko horren atzean hainbat faktore daude balantzea alde batera (kaloria lorpena) edo bestera (kaloria gastua) inklinatzen dutenak: dakigun bezala obesitatea gaixotasun multifaktoriala da. Faktore hauen artean, garrantzitsuak kontsideratu dira betidanik adina, sexua, herentzia genetikoa (obesitateen %20-40ren erantzule) eta batez ere ohitura dietetikoak eta aktibitate fisikoa (**2. Fig.**).

Hori dela eta, *kaloria-balantze makroskopikoaz* haratago ikertzeko beharra ikusi da. Bilaketa horretan, obesitatearen jatorrian eragina izan dezaketen bestelako faktoreen artean, azken hamarkadan *begi bistakoa ez den* aldagai berri batek bereziki bereganatu du komunitate zientifikoaren arreta: hesteetako mikrobiotak [2] (**4. Fig.**).



4. Fig. Gaitzat “hesteko mikrobiota” duten artikuluak urteetan zehar. Iturria: Web of Science.

Hesteetako mikrobiota (HM) bakteria, birus, eukarioto eta *archaeaz* (berriki bakterietatik bananduriko organismo mikroskopiko taldea) ostutako komunitate anitza da. Hesteetako mikrobiota ezagutzen den ekosistema dentsuki populatuenetariko bat da: heste lodian bakarrik 10^{12} - 10^{14} bakteria/gramo aurki daitezke, guztira 38 biloi, kolonaren pisuaren erdia (200 gramo) suposatzen dutenak. Mikrobioen geneen osotasunari *mikrobioma* deritzo. Mikrobioma giza genoma baino 100 aldiz handiagoa da, eta zati handi bat oraindik ezezaguna zaigu [20]. Giza Mikrobiomaren Proiektuak (Human Microbiome Project, HMP) eta MetaHIT eskala handiko ikerketek agerian utzi dute mikrobiotaren osaerak indibiduo osasuntsu arteko aldakortasun handia duela. Biki unibitelinoek esaterako, mikrobiotaren %50 baino gutxiago konpartitzen dute. Ikerketa metagenomikoek hesteko mikrobiotaren osaera 4 filo (*phylum*) handitan banatu dute (**5. Fig.**): Firmicutes (gram positiboak, HMren %60), Bacteroidetes (gram negatiboak), Proteobakteriak (gram negatiboak) eta Aktinobakteriak (gram positiboak). Lan honetan sakonago ikusiko dugun bezala, espezie hauen arteko desorekak (*disbiosia*) obesitatearen etiopatogenian zeresana daukala frogatu du.



5. Fig. Hesteko mikrobiotaren distribuzioa (ezkerrean) eta phylum bakoitzaren proportzioa (eskuinean). Human Microbiome Project, 2007 [21].

Hein batean, mikrobiotak gure organismoa “gobernatzen” du. Mikrobiotari funtzio anitz esleitu zaizkio. Rol garrantzitsua frogatu du, besteak beste, hesteetako immunitate sistemaren garapenean, ostalariaren defentsan eta energia zein nutrienteen bilketa, prozesamendu eta erabileran [22]. Mikrobiotaren konposizioa eta funtzioa, faktore ezberdinek modula dezakete; tartean dieta ohiturek, farmakoek edo, berriki frogatu den bezala, kirurgia bariatrico eta metabolikoak. Hesteetako mikrobiota beraz, obesitatearen faktore kausal modulagarri bat da. Ez da harrizkoa mikrobio talde honek interesa piztu izana.

1.4. OBESITATEAREN MANEIOA. KIRURGIA BARIATRIKOAREN PAPERA.

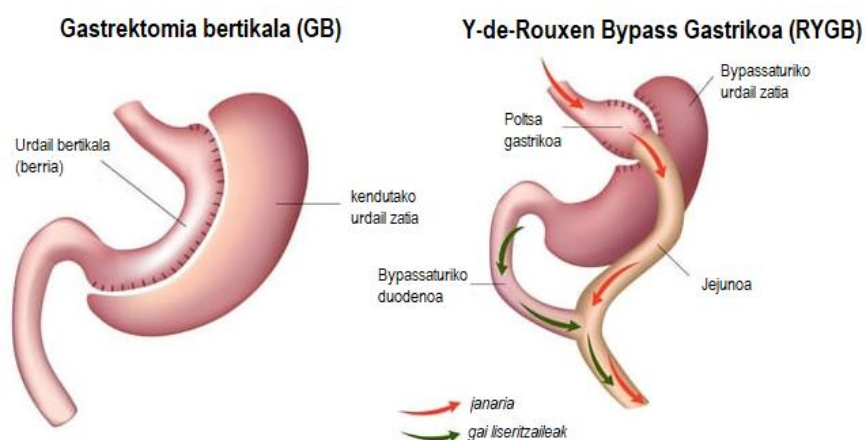
Obesitatea, definizioz, patologia kroniko eta sendaezina da behin ehun adiposoaren hipertrofia ezarrita. Terapiaren helburua ezin da inoiz obesitatea deuseztatzea izan: helburu nagusia obesitatearen komorbilitateak kontrolatzea da. Honetarako klabea pisu galera esanguratsu bat lortu eta batez ere, mantentzea da. Hasierako helburua pisuaren %10 galtzea da, gehienetan helburu altuagoak jartzen diren arren (%50) [23].

Obesitatearen aurkako akzio plana neurri higieniko-dietetikoekin hasten da beti: dieta mediterranea eta kirol programak. Hala ere, neurri hauek ez dira nahikoak GMI batetik aurrera. Hurrengo pausoa interbentzio medikoa da, baina farmako gutxi daude

(*orlistat*, *liraglutide*) eta ez dira oso efektiboak: epe laburrean lorturiko pisu galerak %5-8 artekoak dira, baina ez dira mantenduak eta alferrik dira GMI altuetan. [2]

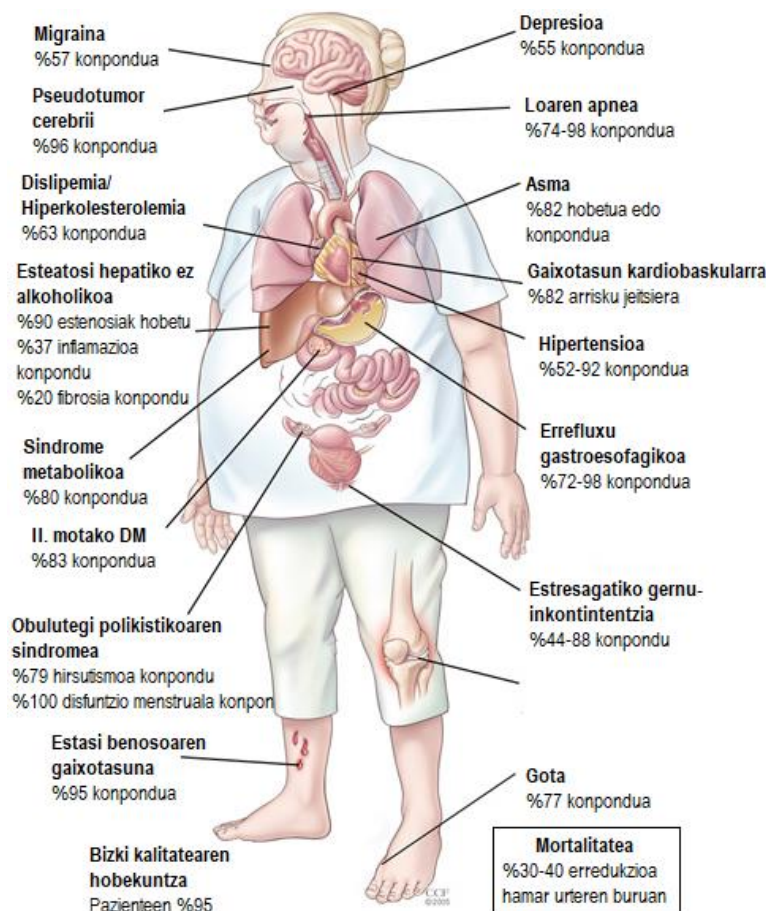
Testuinguru honetan, kirurgia bariatriko eta metabolikoa (KBM) da GMI altuetan emaitza itxaropentsuenak eman dituen manei u aukera. Obesitatearen erroa (gantz hipertrofia) erasotzen ez duen arren, parametro biometrikoetan (pisua, GMI) lorturiko emaitzak orain arteko onenak dira. KBM indikazioen oinarriak 1991. urtean ezarri zituen NIH *Consensus Development Panel*ak. Mortalitate arriskua eta GMI ardatzat hartuta, hurrengo irizpideak (egun indarrean daudenak) zehaztu ziren: $GMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ duten pazienteak, eta GMI 35-40 kg/m^2 gehi komorbiditate larri bat duten pazienteak.

Bi dira KBM teknika nagusiak (**6. Figura**). Nahiz eta Y-de Rouxen Bypass Gastrikoa (RYGB) den erreferentziazko teknika, Gastrektomia bertikala (GB) gorakada argian dago bere sinplizitate eta efektibitateagatik. Gurutzetako Unibertsitate Ospitalean, adibidez, teknika erabili na da jada, emaitza onekin. Hainbat ikerketek RYGBen antzeko epe laburreko galera ponderala frogatu dute gastrektomia bertikalarekin, epe luzerako emaitzak oraindik ezezagunak diren arren [24]. Gastrektomia bertikala teknika errestriktiboa da: jangura eta irensketa kontrolatzea da bere ekintza mekanismo nagusia, janariaren igarotze fisiologikoa mantenduz. RYGBk errestrikzioari malabsortzio osagaia gehitzen dio. Teknika ezagunena da eta teoriarik efikazena, baina zailagoa eta efektu desiragaitz tasa (dumping, beherakoak, malabsorzioa) altuagoduna. Tekniken artean aukeratzeko orduan, pazientearen arabera indibidualizatua izan ohi da hautua, Gastrektomia bertikala arrisku kirurgiko altuko pazienteentzako erreserbatuz.



6. Fig. Gastrektomia bertikala (errestriktiboa) vs. Y-de-Rouxen Bypass gastrikoa (malabsotibo-errestriktiboa). GBk heste igarotze fisiologikoago bat baimentzen du, bypass gastrikoaren aurrean.

KBM osasun sistemako interbentzio koste-errentagarrienetariko bat da: osasun gastuaren gutxipena, langabezia eta baja tasen jeitsiera zein autonomoen produktibitate igoera lortu ohi du. Are garrantzitsuago, KBMk asoziazio argia du obesitatearen komorbiditate ia guztien hobekuntzarekin, **7. Figuran** ikus daitekeen bezala.



7. Fig. Obesitatearen komorbiditateak kirurgia bariatrikoa eta gero. Kirurgia bariatrikoak komorbiditateen hobekuntza ikusgarria lortu izan du kasu askotan. Ikus, bereziki, mortalitate datua [27].

Abantaila hauek, baina, ezin litezke azaldu KBMren ahalmen errestriktibo zein malabsortiboekin soilik. Azken urteetan lan asko bideratu dira KBMk dituen bestelako eraginak ikertzeko. Horien artean, ikerketa ugari hesteetako mikrobiota jarri dute fokoa: berriki egindako ikerketek demostratu dute hesteetako mikrobiota nabarmenki aldatu egiten dela kirurgia bariatriko ostean, gizakiaren metabolismoan aldaketa bat eraginez. Uste da kirurgia bariatrikoak pisu galeran eta komorbiditate zein parametro inflamatorioen murrizketan duen arrakastaren zati bat mikrobioen komunitatean gertaturiko aldaketengatik dela [27].

1.5. ERREBISIO BIBLIOGRAFIKO HAU

Hesteetako mikrobiotak bai obesitatean eta bai kirurgia bariatrikoan izan dezakeen eraginaren aurkikuntzak bidea eman die mundu osoko hainbat zientzialari talderi gai honen ikerketan sakontzeko. Galdegaien artean, hurrengo biak: nola eragiten du mikrobiotak obesitatearen etiopatogenian? Eta nola eragiten du kirurgia bariatrikoan, zein da kirurgia bariatriko interbentzio mota ezberdinek daukaten eragina mikrobiotan, zein da hobe? Errebisio bibliografiko honen helburua da hain zuzen orain arteko ikerketetan ikergai bi horiei eman zaizkien enfokeak aztertu eta erantzunak biltzea. Hala, bi ataletan banandu da lan hau, bata *Mikrobiota eta Obesitatea* eta bestea *Mikrobiota eta kirurgia bariatrikoa*.

2. MATERIAL ETA METODOAK

Lanaren bi galdegaien inguruan ikertzeko erabilitako metodoa bilaketa bibliografikoa izan da. Horretarako MEDLINE, Science Direct eta Web of Science datu-base elektronikoak arakatu eta 2018ko abendura arte argitaraturiko ikerketa lanen baheketa egin da.

2.1. LEHEN IKERGAIA: MIKROBIOTA ETA OBESITATEA.

2.1.1. Bilaketa estrategia eta hautapen irizpideak

Aipaturiko hiru datu-baseetan ‘gut microbiota’, ‘microbiome’ ‘obesity’, ‘overweight’ bezalako terminoak zituzten lanen bilaketa burutu da. Horrez gain, artikulu gehigarriak topatu dira ikerketa esanguratsuenen erreferentzia zerrendak eta bestelako *literatura grisa* irakurritz. Bilaketa strategiari buruzko datu zehatzetarako, ikus **3.1. taula**.

Artikuluen hautapenerako, datu-base ezberdinetako emaitzak konbinatu dira. Ez da hizkuntzagatiko baztertzerik egin. Ez da argitarapen dataren arabera baztertzerik egin. Ikerketa zein errebisio artikuluak onartu dira. Lehen faseko deskarteak egiteko, artikuluen tituluak (kasu denetan) eta abstractak (kasu batzuetan) irakurri dira. Artikuluaren aukeraketa definitiboa aurrera eramateko testu osoaren irakurketa burutu da.

2.2. BIGARREN IKERGAIA: MIKROBIOTA ETA KIRURGIA BARIATRIKOA

2.1.1. Bilaketa estrategia eta hautapen irizpideak

Datu-baseetan kirurgia bariatrika eta hesteko mikrobiota jorratzen zituzten saio kliniko eta ikerketa obserbazionalen bilaketa burutu da. Erabilitako termino zehatzak

3.2. taulan ageri dira. Bilaketa motoreez gain, artikulua gehigarriak topatu dira erreferentzia zerrendak eta bestelako literatura irakurriz.

Datu-base ezberdinetako emaitzak konbinatu dira. Ez da hizkuntzagatiko bazterterik egin. Azken 10 urteetan eta gizakiengan egindako ikerketak soilik hautatu dira. Errebisio bibliografikoak baztertu dira. Hasierako deskarteak egiteko, artikuluen tituluak (kasu denetan) eta abstractak (beharrezkoa zen kasuetan) irakurri dira. Artikuluaren aukeraketa definitiboa aurrera eramateko testu osoaren irakurketa burutu da.

3.1. taula. Errebisio bibliografiko honen lehen ikergaiaren azterketako erabilitako bilaketa estrategia. Obesitatea eta mikrobiotaren erlazioa aztertzen duten artikuluen bilaketa.

Datu-basea	Terminoak	Filtroak
MEDLINE (Ovid bidez)	Lehen terminoa: "obesity", "morbid obesity", "overweight" AND Bigarren terminoa: "gut microbiota", "intestinal microbiota", "intestinal flora"	Filtrorik ez (eremu guztiak, <i>all fields</i>)
	"obesity" OR "overweight" AND "gut microbiota" OR "intestinal microbiome" OR "intestinal microbiota" "gut microbiome" OR "intestinal flora"	Abstract, titulua, hitz klabeak
Science Direct	"obesity" OR "overweight" AND gut microbiota OR "intestinal microbiome" OR "intestinal microbiota" OR "gut microbiome" OR "intestinal flora"	Gaia, titulua
Web of Science		

3.2. taula. Errebisio bibliografiko honen bigarren ikergaiaren azterketarako erabilitako bilaketa estrategia.
Kirurgia bariatrika eta mikrobiotaren erlazioa aztertzen duten artikuluen bilaketa.

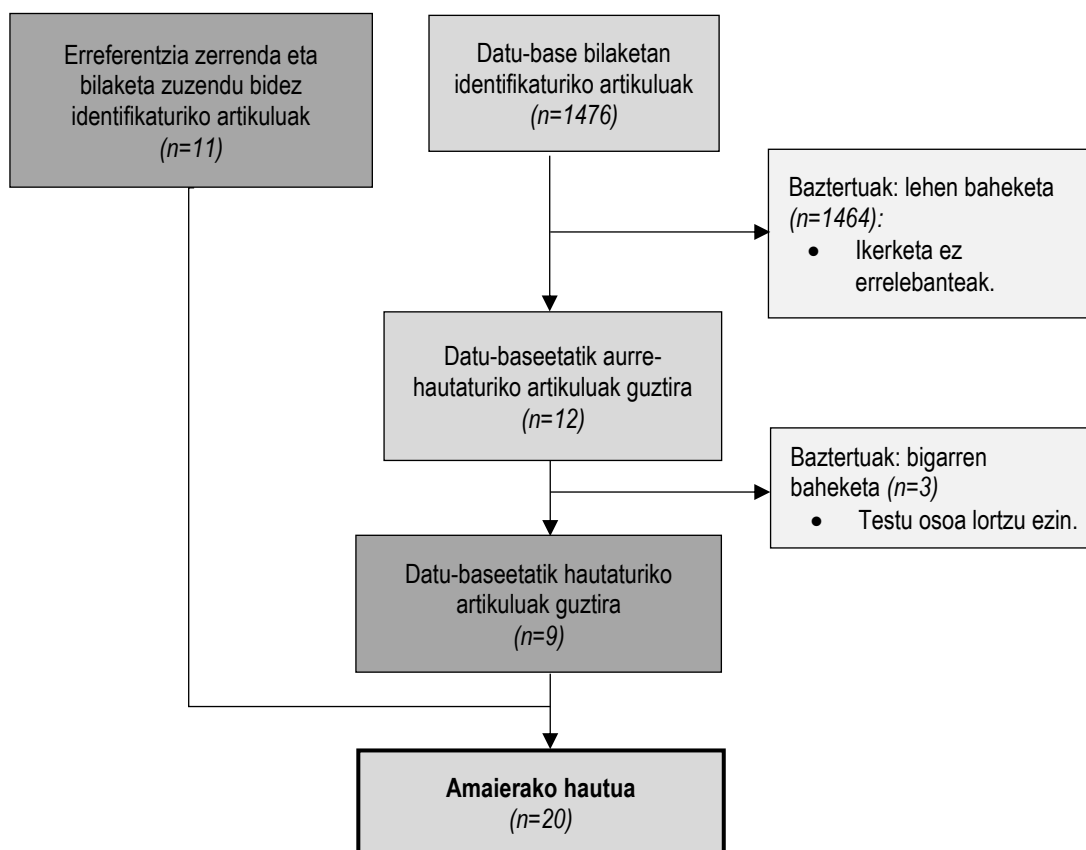
Datu-basea	Terminoak	Filtroak
MEDLINE (Ovid bidez)	Lehen terminoa: "bariatric surgery", "gastric bypass", "sleeve gastrectomy" AND Bigarren terminoa: "gut microbiota", "intestinal microbiota", "intestinal flora"	Filtrorik ez (eremu guztiak, <i>all fields</i>)
	"bariatric surgery" OR "metabolic surgery" OR "sleeve gastrectomy" OR "gastric bypass" AND gut microbiota OR "intestinal microbiome" OR "intestinal microbiota" OR "gut microbiome" OR "intestinal flora"	Abstract, titulua, hitz klabeak
Science Direct	"bariatric surgery" OR "metabolic surgery" OR "sleeve gastrectomy" OR "gastric bypass" AND gut microbiota OR "intestinal microbiome" OR "intestinal microbiota" OR "gut microbiome" OR "intestinal flora"	Gaia, titulua
Web of Science		

3. EMAITZAK

3.1. LEHEN IKERGAIA: MIKROBIOTA ETA OBESITATEA

Mikrobiota eta obesitatearen inguruko datu-base bilaketak guztira 1476 emaitza izan zituen, zehazki MEDLINEen 655, Science Direct-en 496 eta Web of Sciencen 325. Errelebantziaren arabera baheketa eginez eta tituluak irakurriz, 12 artikuluren behin-behineko hautaketa egin zen. Ondoren, testu osoaren sarbide mugatua zuten lanak baztertu ziren (n=3), bilaketaren emaitzatzat 9 artikulua lortuz [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36]. Artikulu hauetaz gain, ikerketa ezberdinen erreferentzia zerrendak arakatzuz eta bilaketa zuzendua eginez beste 11 artikulua hautatu dira [37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47]. Beraz, guztira 20 izan dira hipotesi honen errebisiorako erabili diren ikerketa lanak.

Bilaketa estrategia honen prozesua **8.1. figuran** kontsultatu daiteke.



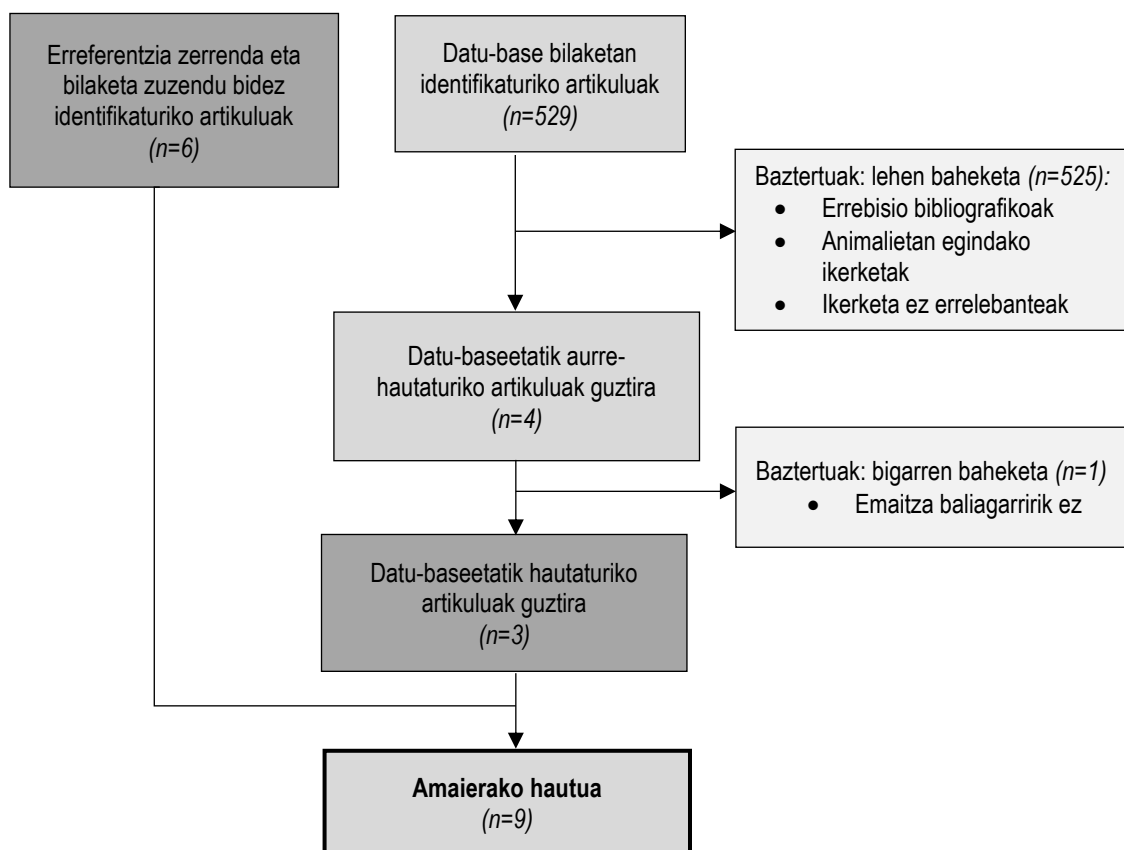
8.1. figura. Literaturaren bilaketa sistematikoaren fluxu diagrama. Lehen ikergaia: Mikrobiota eta obesitatea.

Aukeratutako lanak 2002 eta 2018 urteen artean publikatuak izan dira. Artikulu hauetatik 12 ikerketa artikulua dira [28, 29, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47], 6 errebisio bibliografikoak [32, 33, 34, 35, 36, 45] eta 2 meta-analisiak [30, 31]. Ikerketa artikuluetatik, 9 gizaki obesoetan egindako ikerketak dira; gainerako 3ak sagu modeloetan. Errebisio bibliografikoak mikrobiotak obesitatea eragiteko dituen ekintza mekanismoetan [32, 33, 35] zein eragin terapeutiko potentzialean [35] zentratzen dira. Meta-analisi biek obesitatearen sinadura taxonomiko baten bilaketari buruz dihardute.

3.2. BIGARREN IKERGAIA: MIKROBIOTA ETA KIRURGIA BARIATRIKOA

Guztira 535 emaitza izan ditu mikrobiota eta kirurgia bariatrikoaren inguruko bilaketa bibliografikoak. Datu-baseetatik identifikaturikoak 529 izan dira: Web of Science (n=368), MEDLINE (n=124) eta Science Direct (n=37). Artikuluen titulu (denak) eta abstractak (beharrezkoa izatekotan) irakurri dira. Hauetatik, errebisio bibliografikoak, animalietan egindako ikerketak eta ikerketa irrelebanteak kendu dira, emaitzatzat 2

artikulu lortuz [48, 49]. Ondoren erreferentzia zerrendetatik eta bilaketa zuzendua eginez beste 8 lan hautatu eta gehitu dira [40, 50 51, 52, 53, 54, 55, 56]. Hala, 10 izan ziren hasiera batean errebisio honetarako hautaturiko artikuluak. Hauetatik bat kanpoan geratu dira ondorio ez baliagarriak aurkezteagatik [56]. Hala, guztira 9 izan dira errebisio honetan erabilitako artikuluak. **8.2. figura**n era grafikoan ageri da orain arte aipaturiko bilaketa prozesua.



8.2. figura. Literaturaren bilaketa sistematikoaren fluxu diagrama. Bigarren ikergaia. Mikrobiota eta kirurgia bariatrika.

Ikerketa hauek 2009 eta 2017 urteen artean publikatuak izan dira. Errebisaturiko lan guztiek dituzte gizaki obeso morbidoak ($GMI > 40 \text{ kg/m}^2$) subjektutzat. 5 artikuluk RYGB interbentzioa soilik erabili zuten [40, 50, 51, 52, 54], 1ek gastrektomia bertikala [53] eta 2k bai RYGB eta bai GB. [48, 49]. 4. Eztabaida ataleko **6. taulan** ageri dira aukeratutako ikerketen datuak: parte hartzaileak, interbentzio motak, interbentzio osteko mikrobiota konposizio eta funtzioan izandako ondorio nagusiak besteak beste.

4. EZTABAIDA

Esan bezala bilaketa bibliografiko honek bi ardatz nagusi izan ditu. Jarraian, ardatz hauetako bakoitzaren inguruko bilaketetan lorturiko datuei buruzko eztabaida ageri da.

4.1. HESTEETAKO MIKROBIOTAREN PAPER A OBESITATEAN

4.1.1. Mikrobiota eta obesitatea harremanak daude. Obesitateak sinadura taxonomikoa ote du?

Mikrobiota eta obesitatea lotzen zituzten lehen ikerketak XXI. mende hasieran egin ziren. Honen arrazoiak, teoria tradizionalak obesitatearen hazkunde etengabea azaltzeko zuten ezintasuna, alde batetik; eta teknika metagenomikoen garapena, beste aldetik, izan ziren. Zentzu honetan, ikergai honen lehen pausotan nonahi ageri da Jeff Gordon “mikrobiomaren aita” eta bere Washingtoneko lantaldea. 2006an Naturen argitaratutako testuan, mikrobiota eta obesitatearen arteko erlazioa ezartzen du gizakietan. “Obesitateak osagai mikrobiano bat daukala erakusten dute gure aurkikuntzek, eta honek inplikazio terapeutikoak izan litzake” [28].

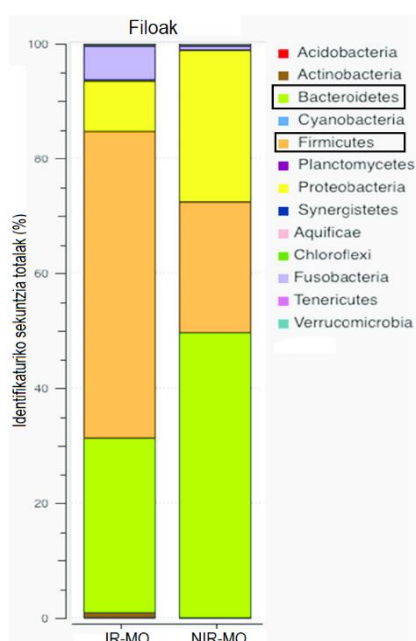
Lehen ikerketak, hala ere, germenik gabeko (germ-free, GF – heste mikrobiotarik gabeko saguak) saguetan egin ziren. GF saguak sagu normalekin alderatzen ziren. Egoera basalean, sagu normalek GF saguek baino %42 gorputzeko gantz gehiago zutela ikusi zen, hartutako elikagaiak berdinak izanik. Honez gain, GF saguei sagu obesoen hesteetako mikrobiota transferitzean honako aldaketak ikusi ziren: gorputz pisuaren igoera, gantz-masaren igoera, triglizeridoen sintesi hepatikoaren igoera eta intsulinarekiko erresistentziaren igoera; guzti hau inolako aldaketa dietetikorik gabe. Halaber, sagu normalen mikrobiota GF saguetara transferitzeak pisu igoera esanguratsua erakutsi zuen, sagu argalen mikrobiota transferitzearekin konparatuta [43, 57]. Hasierako lan hauek, hesteko mikrobiotak berak bakarrik (dieta ohiturak aldatu gabe) energiaren aprobetxamenduan, pisu igoeran eta obesitatearen komorbiditateetan eragina izan zezakeela frogatu zuten; saguetan bederen.

Behin lotura topatuta, ikertzaileen hurrengo urratsa obesitatearen *sinadura taxonomikoa* topatzea izan zen. Hau da, obesitatearen oinarrian dagoen mikrobiota mota: zehazki zein mikrobio diren obesitatearen faktore erantzule edo gutxienez

laguntzaileak. Alderdi honetan, sagu obesoetan bi mikrobiota patroia nagusi identifikatu ziren hasiera batean: batetik Firmicutes eta Bacteroidetes filumen populazioaren deskonpentsazioa, lehenaren alde (*ergo* Firmicutes/Bacteroidetes, F/B; ratio handitua); eta bestetik mikrobiotaren dibertsitate urria [28, 50, 51].

Saguetan egindako aurkikuntza hauei jarraiki, urte bat geroago gizakietan aztergai berdina zuten lanak argitaratu ziren. Ley et al.-ek, saguetan ikusitako F/B ratioaren gorakadaren hipotesia babesten dute gizakietan egindako ikerketa batean. Pertsona obesoek, argalekin alderatuta, Firmicutes proportzio handiagoa daukate, bai eta Bacteroidetes kopuru murriztagoa. Ez hori bakarrik, pertsona obeso batek dieta osasuntsu bat eginez argaltzea lortzen zuenean, proportzio hori bere onera zetorrela ikusi zuten, F/B ratioa berriro murriztuz [28]. Era berean, Turnbaugh et al.-ek gizaki bikiekin osaturiko kohorte ikerketa bat burutu zuten, obesoak eta argalak konparatuz. Aurkikuntzen arabera argalek Bacteroidetes zein Aktinobakterio filumen kopuru handiagoa zuten, Firmicutes proportzioa antzekoa zen aldetik. Ikerketa honetan, beste hau ere frogatu zuten: obesoek mikrobiota aniztasun gutxiago zuten [57].

F/B ratioa obesitatearen konplikazio ezaguna den intsulinarekiko erresistentziarekin (IR) ere lotu da. Moreno-Indias et al.-ek mikrobiotaren profila zuzenean erlazionatzen dute IRrekin. Talde honek obeso morbidoei kendutako apendizak aztertu zituen gene sekuentzia bitartez bakterio populazioak kuantifikatzeko. Ondorioa: IR Firmicutes ugartu eta Bacteroidetes urritzearekin esanguratsuki erlazionatua dago. (**9. Fig.**)



9. Figura. Phylum sekuentziazioa IR-MO (*High insulin resistant group*) eta NIR-MO (*Low insulin resistant group*) taldeetan. Datuak identifikaturiko sekuentzia kopuru osoaren ehuneko bezala ageri dira. Grafikak obeso morbidoen bi kohorte ezberdinen (intsulinarekiko erresistentzia altukoak eta erresistentzia baxukoak) interbenitutako apendizetatik ateratako mikrobiotaren arteko desberdintasun taxonomikoak ageri ditu. Firmicutes/Bacteroidetes ratioa esanguratsuki ezberdina zen bi taldeen artean (1.28% IR vs. 0.41% NIR, $P < 0.001$) [37].

Hala ere, ezin liteke esan F/B ratioa eta GMIaren arteko erlazioa gizakietan unibertsalki baieztatu denik. Lan ugari publikatu dira kontrako norabidean doazenak. 2008ko ikerketa batek ez zuen ezberdintasunik topatu banako obeso zein ez-obesoan artean. Are gehiago, obesoek dieta egoki bat jarraitu eta pisua galdu zutenean, ez zen hazkuntzarik ikusi Bacteroidetes proportzioan [38]. Norabide horretan doaz ere 2014an Human Microbiome Project-en datuak erabiliz egindako metaanalisi potenteak: ez zuten asoziazio zuzenik topatu F/B ratio eta GMIren artean, ezta ere mikrobiotaren dibertsitate falta eta obesitatearen artean [30]. Oraindik urrunago, beste ikerketa batzuek F/B ratioaren alderantzizko ikuspegia eman zuten: obesoetan Bacteroidetes gehiago dago Firmicutes baino [47]. Dena den, azken ikerketa multzo hau ez da asko kontuan izan erabilitako metodoen heterogeneotasunagatik.

Orain arte aipaturiko gai honen inguruan gizakietan egindako ikerketa esanguratsuenak **4. Taulan** laburtuak izan dira.

Beraz, gaur egun obesitatearen sinadura taxonomikoaren bilaketak berean dihardu. Nahiz eta Firmicutes/Bacteroidetes ratioaren igoera zein hesteko floraren dibertsitate urria oro har obesitatearekin erlazionatzen diren, ezin da esan gaurko dataz lotura hori gizakietan unibertsalki demostratu denik. Honek hurrengo ondoriora ekartzen gaitu: obesitatea eta mikrobiotaren erlazioa ez da bakteria filo handien arteko proportzioan oinarritzen, baizik eta espezie bakoitzaren barnean gertatzen diren aldaketa txikietan [31].

4. Taula. Obesitatearen sinadura taxonomikoaren bila gizakietan egindako ikerketa nagusiak.

Erreferentzia	Diseinua	Banakoak	Jarraipena	Monitorizazio genetikoa	Ondorio nagusia
Ley et al., 2006 [28]	Entsegu kliniko aleatorizaturia	12 paziente obeso	12 hilabete	16S rRNA geneak gorotz laginetatik	Obesitateak osagai mikrobial bat dauka ↓ Bacteroidetes obesoek normalekiko ↑ Bacteroidetes dietaz pisu galtzearekin batera.
Santacruz et al., 2010 [39]	Kohorte ikerketa	50 paziente haurdun: - Pisu normala: 34 - Gainpisua: 16	14 aste	16S rRNA geneak gorotz laginetatik	Gainpisudunek normalekiko: ↓ Bacteroidetes ↑ Estafilokokoak, Enterobakteriak, E coli
Armougom et al., 2009 [41]	Kohorte ikerketa	49 paziente: - Obesoak: 20 - Anorexia nervosa: 9 - Kontrol normalak: 20	-	16S rRNA geneak gorotz laginetatik	↑ Lactobacillus (Firmicutes) obesoek..
Turnbaugh et al., 2009 [29]	Kohorte ikerketa	154 paziente: - 31 biki monozigotiko - 23 biki dizigotiko - 46 banakoen amak	-	16S rRNA geneak gorotz laginetatik	Obesoek argalekiko: ↓ Bacteroidetes eta Acinetobakteriak = Firmicutes ↓ dibertsitate mikrobiana
Duncan et al., 2008 [38]	Kohorte ikerketa	29 paziente: - Obesoak: 15 - Kontrol normalak: 14	4 aste	16S rRNA geneak gorotz laginetatik	Obeso vs normalak: Bacteroidetes = Firmicutes Obesoak argaltzean Bacteroidetes = Bacteroidetes > Firmicutes obesoetan, batez ere <i>Prevotella</i> Post by-pass gastriko argaltzean ↑ proteobakteria, ↓ Firmicutes
Zhang et al., 2009 [40]	Entsegu klinikoa	9 paziente: - Obeso morbidak 3 - Kontrol normalak 3 - Post by-pass gastrikoa 3	15 hilabete	16S rRNA geneak gorotz laginetatik	Aurretik egindako kohorte txikiak datuen esagunatasuna konfirmatzen da. Aldiz datubase handietako datuen arabera: - F/B ratioa ez dago GMIrekin asoziatua. - Hesteko mikrobiomaren dibertsitatea ez dago GMIrekin asoziatua.
Finucane et al., 2014 [30]	Metaanalisia	212 lagin. MetaHIT eta HMP datubaseetatik.	-	16S rRNA geneak gorotz laginetatik	

4.1.2. Mikrobiotaren gaitasun obesogenikoa. Ekintza mekanismoak.

Literaturan bide metaboliko ugari aipatu dira hesteetako mikrobiota eta obesitatearen arteko loturatzat.

4.1.2.1. Mikrobiotak ostalariaren energia bilketa erregulatu dezake *Short Chain Fatty Acids* (SFCA) produkzioari esker

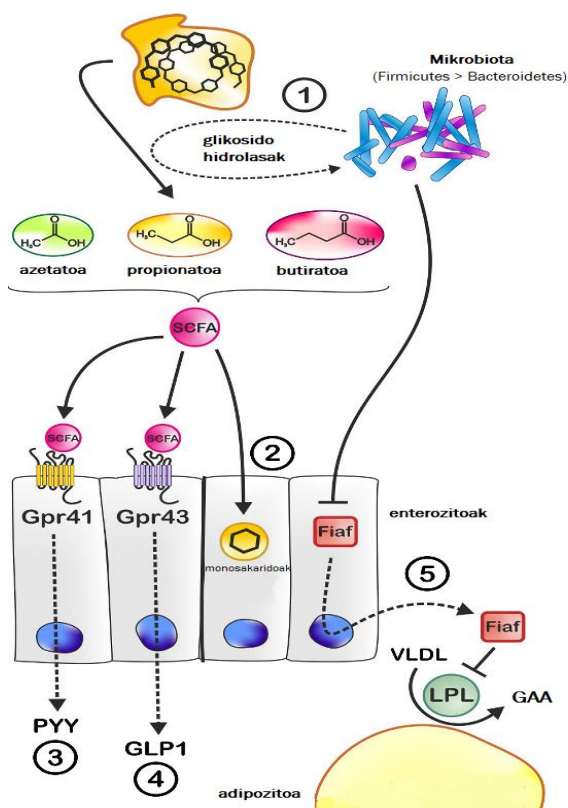
Hesteetako mikrobiota (HM) gure organismoarentzako liseriezinak diren dietako polisakaridoak metabolizatzeko gai da. Elikagaien xurgapenaren zati handiena urdail eta heste meharrean gertatzen da: gantzen ia %100, proteinen %65-95 eta karbohidratoen %85 inguru. Gainontzekoa gizakiarentzat liseriezina da, eta gorotz bezala kanporatua izango lirateke heste lodiko mikrobiotagatik izango ez balitz. Egunean 20-60 gramo dietako karbohidrato (almidoi erresistenteak, landare zelulen hormako polisakaridoak eta oligosakarido liseriezinak, kasu) kolonera liseritu gabe heltzen dira. Testuinguru honetan, HMk dietako polisakarido ugari horiek digeritu ahal ditu, gizakiak ez dituen *glikosido hidrolasa* entzimak baititu.

Hala, HMk glikanoak prozesa ditzake, bide metaboliko honen emaitza bezala balio biologiko handiko Kate motzeko gantz azidoak (SCFA, *Short Chain Fatty Acid*) sintetizatuz. SCFA nagusiak azetatoa, butiratoa eta propionatoa dira. Molekula hauek gibelean zein ehunetan erabiltzen dira eta funtzio ugari dituzte, tartean energia lorpena: SCFAk pertsona baten energia beharren %10 inguru asetzera hel daitezke. SCFAez gain, HMren entzimen hidrolisiari esker monosakarido digerigarriak ere ateratzen dira, gorputzak lipogenesirako substratutzat erabil ditzakeenak [58]. Arlo honetan, gizaki obeso eta ez-obesoekin egindako kohorte ikerketa batek ondorio interesgarriak izan zituen. Ez-obesoen kohortean, dieta eginez phylum mailan eragindako aldaketek eragina erakutsi zuten energia bilketan: dieta ostean *Bacteroidetes* proportzioaren hazkuntza izan zuten banakoek energia gehiago galdu zuten gorotzetan. *Firmicutes* proportzio handiagoa zutenen artean aldiz elikagaien xurgapenak 150 kcaleko (%20 inguru) hazkuntza jasan zuen. Datu honen arabera, *Firmicutes* proportzio altu batek SCFA gehiagoren produkzioa suposatu dezake. Beste era batera esanda, mikrobiota honek kaloria ahorakin berdinarekin energiaren aprobeitxamendu handiago bat lortzen du. Hala ere, aldaketa hauek ez ziren obesoen kohortean ikusi [42].

Haien balio energetikoaz gain, SCFAei bestelako ekintzak esleitu zaizkie. Propionato, butirato eta azetatoak gibekeko triglizeridoen *de novo* sintesia, gantz ehunean adipogenesisia eta bide inflamatorio ugari estimulatzen dituzte. Hormonen sekrezioa ere erregulatzen dute: SCFAek enterozitoen Gpr41 eta Gpr43 hartzaileak lotzen dituzte. Ondorioz glucagon-like peptide (GLP-1 eta GLP-2, inkretinak) eta YY peptidoa (PYY) askatzen dituzte enterozitoek. Hormona hauen bidez hesteko motilitatean, elikagai xurgapenean zein intsulinaren jariatzean aldaketak ematen dira [32].

Azkenik, SCFAek beste eragin bat ere dauka enterozitoetako Gpr41 eta Gpr43 hartzaileetan: hesteko zelulen FIAF (Fasting-Induced Adipocyte Factor) genearen espresioa suprimitzeko gai dira. FIAF gibel, heste eta gantz-ehunetako zelulek jariatzen duten proteina da, eta bere funtzio nagusia Lipoprotein lipasa (LPL) antagonizatzea da [43]. Aski ezaguna da LPLk duen funtzioa: VLDL lipoproteinak desegitea gantz-azidoak eratu eta ehunetan (gantz-ehuna, gibel) pilatzeko. Pilaketa hau da obesitatearen funtsa, azken finean. Hau da, hesteko mikrobiotak FIAF inhibitzeko duen ahalmenak LPLren aktibitatea igo, eta beraz obesitatean eragin dezake.

SCFAekin loturiko ekintza mekanismoak **10. Figuran** laburtu dira.



10. Fig. Hesteko mikrobiotagatiko SCFAen produkzioa eta obesitatearekin loturiko bide metabolikoak.

(1) Hesteko bakterien glikosido hidrolasak dietatik lortuko karbohidrato konplexuak mozten dituzte kate motzeko gantz azidoak (SCFA) sortzeko (azetatoa, propionatoa eta butiratoa). SCFA hauek ostalariaren metabolismoan era ezberdinetan eragin dezakete. (2) Hidrolisitik ateratzen diren monosakaridoak enterozitoek xurgatzen dituzte, lipogenesirako sustratu bezala erabiliak izateko. (3) SCFAren menpeko G41 hartzailearen aktibazioak YY peptidoaren (PYY) espresioa indusitzen du. PYY-k hesteko motilitatea inhibitu eta heste igarotzea luzatzen du, xurgapen denbora luzatuz. (4) SCFAk Gpr43 hartzaileari lotzean GLP-1 inkretinaren jarioa estimulatzen du. (5) Hesteko mikrobiotak barauak indusituriko faktore adiposoaren (Fasting-induced adipose factor (FIAF) espresioa inhibitzen du. FIAF faltak inhibitziarik gabe uzten du Lipoprotein lipasa (LPL), zeinak VLDL lipoproteinak desegin eta gantz azido askeak (GAA) sortzen dituen, periferikoki pilatuak izateko. [59, itzulia eta eguneratua].

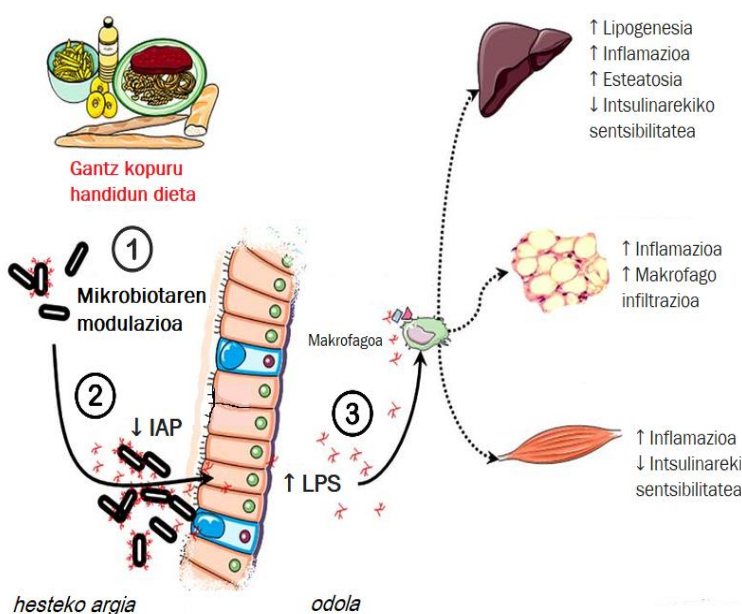
4.1.2.2. Mikrobiotak hesteko zelula epitelialen xurgapen azalera handitu dezake

HMk heste epitelioan efektu trofiko dauka, biloxken dentsitatea eta garapena handitzen du. Honekin, elikagaien xurgapena handitu egiten dela frogatu da [32, 44].

4.1.2.3. HMri loturiko inflamazioa eta obesitate zein sindrome metabolikoarekin lotura

HMk zuzenduriko inflamazioak obesitatearen eta konplikazioen garapena potentziatu dezake. Obesitatea per se egoera inflamatorio bat da. Hesteko epitelioaren integritateak garrantzi handia dauka homeostasian: ondo egonez gero, elikagai eta molekula esentzial zehatzekiko soilik da permeablea. Obesitatean permeabilitatea handituta dago, hurrengoan igarotzea baimenduz: toxikoak, bakteriak eta lumeneko antigenoak, tartean LPS (lipopolisakaridoa, endotoxina). LPS bakterio gram negatiboen horma zelularreko osagai proinflamatorio bat da. Gantzetan oinarritutako kaloria hartze handiagotu batek hesteko iragazkortasunaren eta ondorioz odoleko LPS mailen igoera eragiten du. Obesitatean LPS maila altuak egongo dira sistemikoki, obesitatea zein sindrome metabolikoarekin erlazionaturiko endotoxemia egoera sortuz [45].

HMk egoera onean hesteko fosfatasa alkalinoa (Intestinal alkaline phosphatase, IAP) produzitzen du LPS toxinatik babesteko. IAP zuzenean mikrobiotak kontrolatuta dago, eta bere lana LPS detoxifikazioa da. IAP aktibitate baxua obesitatearekin erlazionaturik dago, eta aktibitate altua endotoxemia metabolikoaren gutxipenarekin (11. Fig).



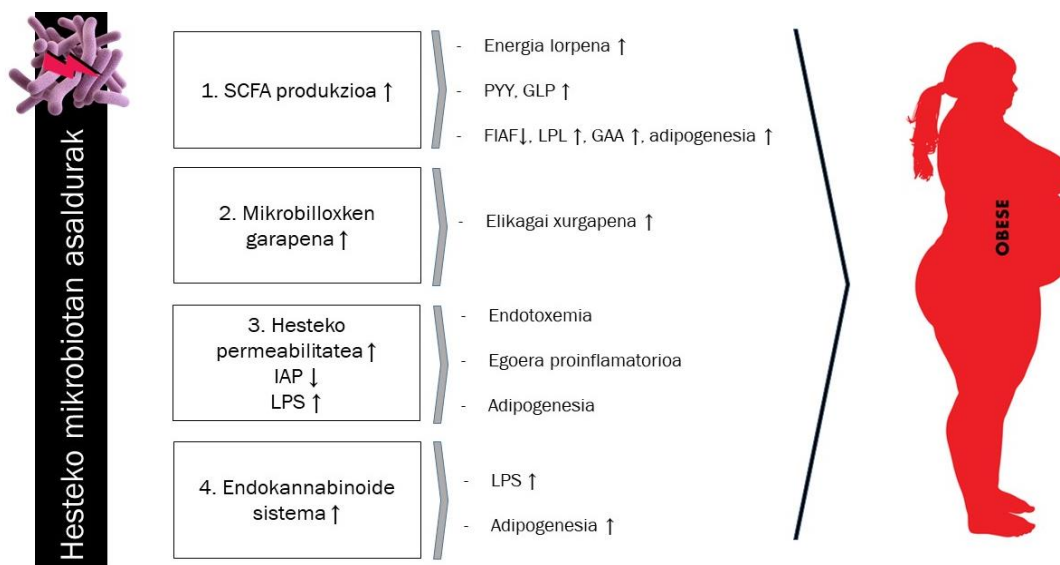
11. Figura. Mikrobiotaren modulazioa obesitate eta sindrome metabolikoaren endotoxemiaren eragile bezala. (1) Dieta kaltegarri batek mikrobiotaren modulazioa eta hesteko permeabilitatearen areagotzea eragiten ditu. (2) Mikrobiota ezegokia ez da gai hesteko fosfatasa alkalinoa (IAP) nahikoa produzitzeko. (3) Gehiegizko permeabilitateak eta IAP faltak eraginda, lipopolisakarido endotoxina (LPS) odolean sartzen da, endotoxemia eraginez. Honek prozesu inflamatorio eta adipogenetikoak bultzatuko ditu maila eta organo ezberdinetan. [45].

4.1.2.4. HMk energia homeostasian eragiten du Endokannabinoide sistemaren bidez

Endokannabinoide Sistema (ECS) endokannabinoidez (hormona lipidikoak) eta haien hartzaileez (CB1 eta CB2) osatua dago. Kannabinoide exogenoek, THC kasu, CB1 hartzailea estimulatzeko gosea handitzeko. Honen antzera, organismoak kannabinoide endogenoak (endokannabinoideak) sintetizatzen ditu gosea erregulatzen. Tonu endokannabinoide altua obesitatearekin erlazionatua dago, eta leptina (asetasunaren hormona) mailekin alderantziz erlazionatu da: endokannabinoide tonu altuak obesitatea eragingo du leptinaren (eta beraz asetasunaren) inhibizioa eraginez. Honek rimonabant farmakoaren (CB1 antagonista) ekintza azaltzen du: endokannabinoideen blokeoak gose sentsazioa urritzen du [60]. Mikrobiotaren eta ECSren arteko lotura Muccioli et al.-ek azaldu dute. Sagu genetikoki obesoetan prebiotikoak erabiliz mikrobiota modifikatu ostean, saguen koloneko CB1 hartzaileen eta endokannabinoideen mRNA molekulen espresioak behera egin zuen. Sagu hauek plasmako LPS maila baxuak izan zituzten [46]. Kontrako aldean, tonu kannabinoide handiagotu batek hesteko permeabilitatea eta lipopolisakaridasa (LPS) mailak erregulatzen ditu, zeina adipogenesiaren bitartekaria den.

Orain arte 4.1.2. atalean aipaturiko bide ugariak **12. Figuran** laburtuak izan dira.

12. Fig. HMk obesitatean duen eragina azaltzeko errebisio bibliografiko honek planteaturiko mekanismoak. Zenbakietako bakoitza testuko puntu bakoitzarekin lotua dago. Ekintza mekanismo nabarmenenak soilik ageri dira.



Legenda. SCFA: Short Chain Fatty Acids. PYY: YY peptidoa. GLP: glucagon-like-protein. FIAF: Fasting Induced Adipocyte Factor (Barauak indusituzturiko faktore adipozitikoak). LPL: Lipoprotein Lipasa. GAA: gantz azido askeak. IAP: intestinal alkaline phosphatase. LPS: lipopolisakaridasa.

4.2. HESTEETAKO MIKROBIOTAREN PAPER A KIRURGIA BARIATRIKO ETA METABOLIKOAN

Kirurgia bariatrico eta metabolikoa obesitate morbidoan pisu galera egoki eta mantendua lortzeko gai den terapia bakarra da. Honez gain sindrome metabolikoa eta obesitatearen gainerako komorbiditateak asko hobetu ditzake. Aldaketa hauek BRAVE izendaturiko efektuei esker lortzen dira: 1) gatz biliarren alterazioa, 2) urdailaren tamainaren murrizpena, 3) hesteetako berrantolaketa anatomikoa, 4) tonu bagalaren aldaketa, eta 5) hesteetako hormonen modulazioa. Hesteko mikrobiotak efektu hauetan nolabait parte hartzen duela demostratua izan da animalia zein gizaki ereduetan. 2013an Liou et al.-ek Roux-en-Y interbentzioa jasotako saguen mikrobiota fekala GF saguei transplantatzean, GF saguek pisua eta gantz ehuna galdu zuten, fenotipo argalagoa aurkeztuz [55]. Ildo honetatik, Tremaroli et al.-ek RYGB eta GB interbentzioak 9 urte lehenago jasandako gizakien mikrobiota jaso eta GF saguak kolonizatu zituzten. Kasu honetan energiarako substratu bezala lipidoen erabilpenaren handipena ikusi zen ere, baina ez zen aldaketarik ikusi atsedeneko energia erabilpenean. Edozein modutan, hesteko mikrobiotak kirurgia bariatricoaren efektu metaboliko onuragarrian eragina daukala demostratu zen, bai eta eragin hori epe luzekoa (9 urte) zela [48].

4.2.1. Kirurgia bariatricoarekin loturiko hesteko mikrobiotaren aldaketak

4.2.1.1. Aldaketa taxonomikoak

Kirurgia bariatricoak hesteko mikrobiota nabarmen aldatzen duela zabalki frogatuta dago. Aldaketa hauek mikrobiotaren aniztasun mailan zein talde bakoitzaren maiztasun erlatibo (proportzio) mailan gerta daitezke.

Mikrobiotaren aniztasuna osasun egoera on baten biomarkagailu bezala onartua dago. Guk aztertutako lanen artean hiruk [49, 51, 54] mikrobiotaren aniztasunaren handiagotzea deskribatzen dute RYGB pazienteetan. Murphy et al.-ek, era berean GBk mikrobiotaren dibertsitatean eraginik ez duela diote.

Mikroorganismo moten proportzioari dagokionean, kirurgia bariatricoaren ondoren gertatzen den aldaketa handienetako bat *Proteobacteria* phylumaren hazkundera da.

Aldaketa honen zati handi bat Gammaproteobakteria klasea eta *Escherichia*, *Klebsiella* eta *Enterobacter* generoen menpekkoa da. [40, 52, 54]. Nabarmenak dira ere Bacteroidetes phylumeko mikrobioen gorakada, batez ere *Alistipes spp.* generoaren kontura; eta Firmicutes phylumaren beherakada [50, 51, 54]. Azken honetan, *Lactobacillus spp.* eta *Clostridium spp.* generoek jasaten dute beherakada handiena. Phylum honen barnean, badira ere gorakada jasotzen duten mikroorganismoak; hala nola *Veillonellaparvula* eta *Veilloneladispar*. Roseburia eta Eubacterium, obesitatean hazita dauden Firmicute SCFA produktore ezagunak, murriztu egiten dira kirurgia bariatriko ostean. Aldaketa hauek ebidentzia sendoa erakutsi dute ikerketa ugaritan errepikatuz. Hauetaz gain, badira horren konstanteak ez diren beste aldaketa batzuk, hemen gehitu ez ditugun arren **5. Taulan** kontsultatu daitezkeenak, aipaturikoekin batera.

4.2.1.2. Aldaketa funtzionalak

Literaturan argitaratutako lanetatik, gutxiengoa dira kirurgiak hesteko mikrobiotaren funtzioan eragiten dituen aldaketei buruz ikertzen dutenak [48, 49, 52, 54].

Oro har, adostasuna dago kirurgia ostean pazienteen mikrobioek hurrengo sustantzien erabilpena areagotzen dutela: aminoazidoak (adibidez glutation, nitrogenua eta abarren metabolismoa areagotzen da), karbohidratoak (monosakaridoen garraioa areagotzen da) eta gantz azidoak. (**6. taula**) Gai hauen mikrobioengatiko erabilpen areagotu honek pazienteek dietatik energia jasotzeko duten ahalmen gutxitua azalduko luke.

5. Taula. Mikrobiotaren profil taxonomikoan aldaketak kirurgia bariatritikoa eta gero. Mikrobiota eta kirurgia bariatritikoa errebisorako hautaturiko artikulua erabiltzaile egindako taula.

Taxoiak	Post-kirurgia aldaketa	Erreferentziak
Mikrobiotaren aberastasuna	↑	[49]*, [51], [54]
Firmicutes	↓↑	↓ [40], [48], [53], ↑ [49]
Lactobacillales/ <i>Lactobacillus</i> spp.	↓	[50], [51]
<i>Clostridium difficile</i>	↓	[48]
<i>Clostridium hiranonis</i>	↓	[48]
<i>Blautia</i> spp.	↓	[51]
<i>Dorea</i> spp.	↓	[51]
<i>Streptococcus</i> spp.	↑	[51], [54]
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	↓	[52]
<i>Roseburia intestinalis</i>	↓	[48]
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	↓↑	↓[51], [52], [54], ↑[50]
<i>Veillonellaparvula</i> , <i>Veillonelladispar</i>	↑	[52]
Bacteroidetes	↑↓	↓ [49], [52] ↑ [51], [53], [54]
<i>Bacteroides/Prevotella</i> spp.	↑	[50]
<i>Alistipes</i> spp.	↑	[51], [54]
Actinobakteriak		
<i>Bifidobacterium</i> spp.	↓↑	↓[50], [51], ↑[48], [49]
Verrucomicrobia		
<i>Akkermansia muciniphila</i>	↑	[48], [51], [52], [54]
Proteobakteriak	↑	[40], [48], [50]
Gammaproteobacteria (KI)	↑	[48], [51], [52], [54],
<i>Escherichia coli</i>	↑	[48], [51], [54]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	↑	[48], [51], [52], [54]
<i>Salmonella enterica</i>	↑	[52]
<i>Pseudomonas</i> spp.	↑	[48]
<i>Enterococcus faecalis</i>	↑	[51], [54]
<i>Helicobacter</i> spp.	↓	[52]
Spirochaetes		
<i>Treponema pallidum</i>	↓	[52]
Archae (Er)	↓	[48]

*RYGB ostean soilik, ez GB ostean.

Legenda. KI: klasea; Er: erreinua. Erreferentziak: Zhang et al., 2009 [40]; Tremaroli et al., 2015 [48], Murphy et al., [49], Furet et al., 2010 [50], Kong et al., 2013 [51]; Graessler et al., 2013 [52]; Damms-Machado et al., 2015; Palreja et al., 2016 [54];

6. Taula. Kirurgia bariatrika eta hesteko mikrobiotaren arteko asoziazioaren errebisio bibliografikoa. Azken urteetako argitarapen esanguratsuena. Kirurgia bariatrikoak mikrobiotaren eragiten dituen aldaketak eta hauen ondoriozko aldaketa metaboliko-funtzionalak. *Mikrobiota eta kirurgia bariatrika* errebisiorako hautaturiko artikulua erabiltzeko egindako taula.

Erreferentzia	Kirurgia mota	Banakoak	Jarraipena	Mikrobiota aldaketak (post-op)	Ondoriozko aldaketa metabolikoak
Zhang et al., 2009 [40]	RYGB	9 gizaki: - 3 kontrol eutrofikoa - 3 obeso - 3 post-op	8-15 hil.	- Firmicutes↓ - Gammaproteobacteria↑	-
Furet et al., 2010 [50]	RYGB	43 gizaki: - 30 post-op - 13 kontrol eutrofikoa	24 aste	- F/B ratioa ↓ - <i>Lactobacillus</i> , <i>bifidobacterium</i> ↓	-
Kong et al., 2013 [51]	RYGB	30 emakume obeso	3-6 hilabete	- Mikrobiotaren aniztasuna ↑ - Bacteroidetes, proteobacteria ↑ - Firmicutes↓	Ehun adiposo biguneko geneen eta hesteko mikrobiotaren asoziazioa ↑
Graessler et al., 2013 [52]	RYGB	6 gizaki obeso	12 aste	- F/B ratioa ↓ - Proteobacteria ↑ - Firmicutes, Bacteroidetes↓	Karbohidrato bakterianoen kontsumoa ↑
Damms-Machado et al., 2015 [53]	GB	10 gizaki obeso: - 5 post GB - 5 dieta hipokalorikodun	24 aste	- Firmicutes ↓ - Bacteroidetes ↑ - F/B ratio↓	Mikrobiotaren enegia xurgapena ↓

6. Taula. (Jarraipena)

Erreferentzia	Kirurgia mota	Banakoak	Jarraipena	Mikrobiota aldaketak (post-op)	Ondoriozko aldaketa metabolikoak
Tremaroli et al., 2015 [48]	RYGB vs. GB	21 gizaki: - 7 post-RYGB - 7 post-GB - 7 kontrol obeso)	9,4 urte PO	RYGB vs kontrol obeso: - HM konposizioan aldaketa esanguratsuak. - Gammaproteobacteria, Proteobacteria.↑ - Firmicutes.↓ GB vs kontrol obeso: - HM konposizioan aldaketa esanguratsurik ez. - E.coli, Roseburia intestinalis.↓ RYGB vs GB: - HM konposizioan aldaketa esanguratsurik ez.	RYGB ≈ GB - SCFA metabolismoa ↑ - Estimulazio motorra ↑ - Glutacion sintesia ↑ - Monosakaridoen transferentzia ↑ - Karbohidrato bakterianoen kontsumo ↑
Palleja et al., 2016 [54]	RYGB	13 gizaki obeso	52 aste	- Mikrobiotaren dibertsitatea ↑ - E coli, K pneumoniae, Streptococcus spp., Alistipes spp., ↑	- Glutacion sintesia ↑ - Nitrogeno metabolismoa ↑ - Tirosina ↓ - Monosakaridoen transferentzia ↑ - Karbohidrato bakterianoen kontsumo ↑
Murphy et al., 2017 [49]	RYGB eta GB	14 gizaki obeso: - 7 RYGB - 7 GB	52 aste	- RYGB: dibertsitatea ↑, mikrobiotaren konposizioan inaktu handia, ↑ Firmicutes eta Actinobacteria, ↓ Bacteroidetes. - GB: dibertsitatean inakturik ez, ↑ Bacteroidetes	RYGB: - Karbohidrato eta aminoazidoen inportazioa ↑ --> karbohidratoak erregai bezala erabiltzeko joera ↑ - Butiratoa, propionatoa metabolismoa ↑ GB: - Aminoazidoak (glutamatoa) metabolismoa ↑

4.2.2. Roux-en-Y vs. Gastrektomia bertikala, mikrobiotaren ikuspuntu taxonomiko eta funtzionaletik

Mundu mailan gehien erabiltzen diren bi kirurgia bariatrico interbentzioak dira RYGB eta GB. Orain arte argitaratutako lanetatik, bik bakarrik konparatzen dituzte bi teknika hauek mikrobiotaren ikuspuntutik. Lehen taldea Tremaroli et al izan zen 2015ean. Aipatu bezala, RYGB eta GB pazienteak aztertu zituzten, interbentzioa eta 9 urte geroago. Ez zen topatu RYGB eta GB pazienteen mikrobioten artean kirurgia osteko mikrobiotaren perfilaren aldaketa esanguratsurik. [48]

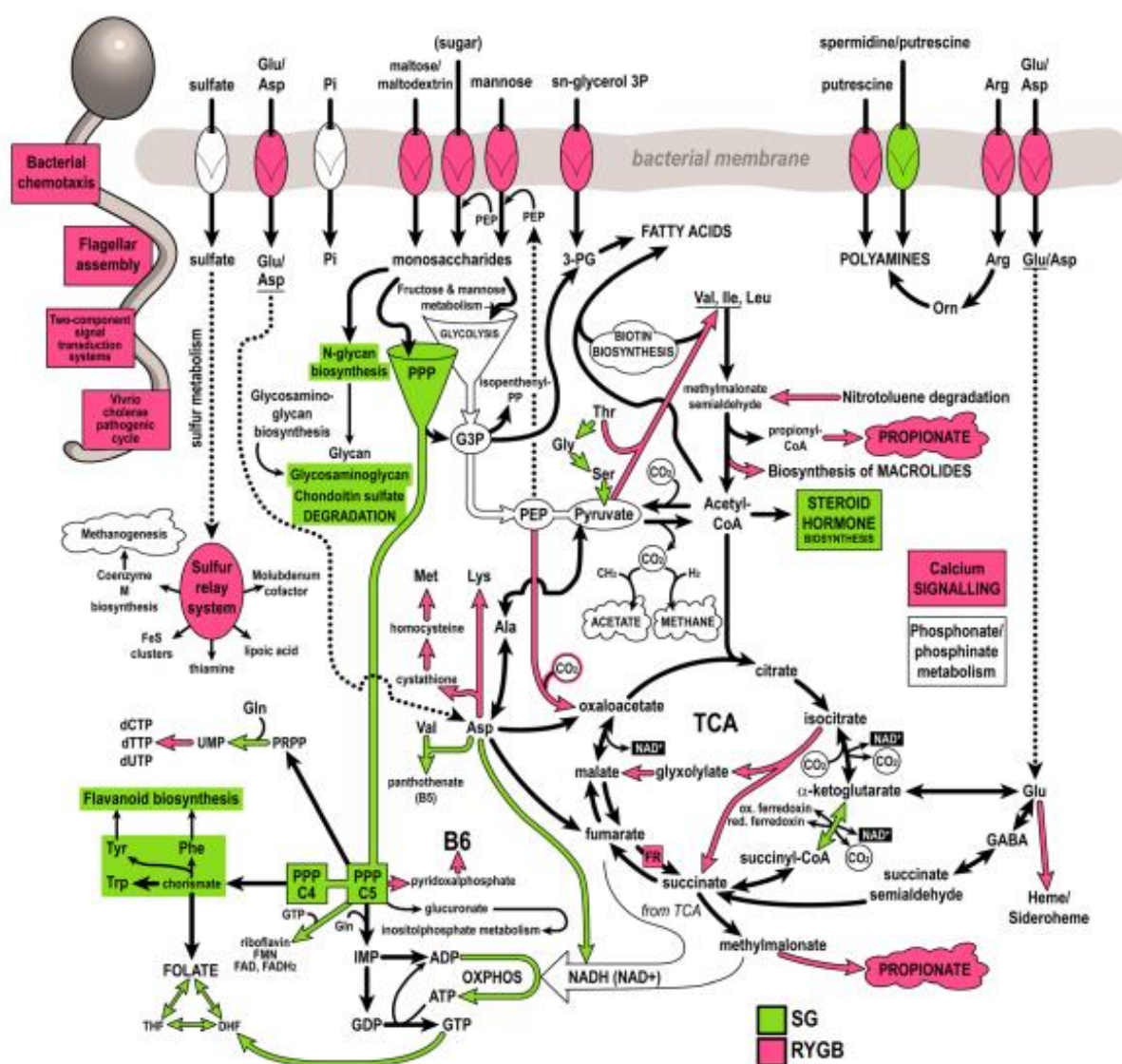
Berriki, Murphy et al-ek 14 pazienteko ikerketa bat burutu dute. Era randomizatuan erdiari RYGB eta beste erdiari GB egin zaio, eta urte bateko jarraipena ezarri zaie. Bai RYGBk bai GBk pisu jaitsiera nabaria, dieta ohituren aldaketa eta DMIIren erremisio tasa bera lortu dute. Hala ere Tremaroli et al-ek ondorioztaturikoaren aurka, talde honek RYGB eta GB arteko ezberdintasun esanguratsuak topatzen ditu mikrobiotari dagokionean. Hesteko mikrobiotaren dibertsitatearen hazkuntza ikusi da RYGBn, ez ordea GBn. Izan ere, RYGBk suposatzen duen egitura aldaketak pHn eta ondorioz floran aldaketa handiak eragiten ditu, *fisiologikoagoa* den GBren aurrean. Honez gain, RYGB ostean Firmicutes eta Aktinobakteria filumen igoera eta Bacteroidetesen murrizpena ikusi zen, GB ostean Bacteroidetes igoera soilik ikusi zen bitartean. Datu honek harridura sortu zuen, F/B ratioa eta argaltzeari buruzko teoriekin ez datorrelako bat, baina ikertzaileek dietari leporatzen diote desadostasun hau [49].

Mikrobiotaren funtzio mailan, energiaren erabilpenari dagokionean aldaketa esanguratsuak egon ziren bai RYGB bai GBn (**13. Fig**). RYGB eta urte 1 geroago, mikrobiotak karbohidrato eta aminoazidoen inportaziorako ahalmen handiagoa erakutsi zuen. Aldaketa hauek mikrobiota mugikorrangoaren nagusitasunari esker gertatu zirela uste da, flagelodun mikrobiota hain zuzen. Mikrobiota honi esker, karbohidratoak erregai bezala erabiltzeko joera indartzen da, DMII-ren aurkako biomarkadore osasuntsutzat hartzen dena. Butiratoa eta propionatoa (zeinen metabolismoaren handipen bat ikusten den RYGB ostean) ostalariaren gosea eta energia lorpena baldintzatzeko gai dira. GBk, bere aldetik, aminoazidoak (tartean glutamatoa) metabolizatzeke ahalmenaren handitzean besterik ez zuen aldaketarik

jaso. Glutamatoa bezalako karga negatibodun aminoazidoen garraioa handitzea erantzun gluzemiko onuragarri batekin erlazionatu da.

Laburtuz, nahiz eta lorturiko onura terapeutikoak (GMI murriztu, DMIren erremisioa) berdinak izan ziren bi teknikekin, ikertzaileek erremisio osteko hesteko mikrobiotaren funtzioaren aldaketa esanguratsu eta onuragarriago bat aurreikusi zuten RYGBrekin GBrekin baino. Hau da, aurreikuspenen arabera, RYGBk hesteko mikrobiotaren funtzioan aldaketa positibo gehiago eta esanguratsuagoak lortzen ditu, GBk baino. Honez gain, aldaketa nabariagoak lortzen ditu bai mikrobiotaren dibertsitate mailan (aniztasuna igotzen du) bai maiztasun erlatiboen mailan; hots, eragin handiagoa dauka oro har [49].

13. figura. RYGB bidez zein GB bidez aldaturiko bide metabolikoen arteko konparaketa. Murphy et al., 2017. RYGBk aldaketa gehiago eta nabariagoak eragin ditzake mikrobiotaren funtzioan, irudian ikus daitekeen moduan.



5. ONDORIOAK

Obesitatea erasatea gaur egungo medikuntzak eta gizarteak duten erronka nagusienetakoa da. Aurre egiten ez bazaio, 21. mendean bizi itxaropenean erregresioa aurreikusi da [61].

5.1. MIKROBIOTA ETA OBESITATEA

Mikrobiota obesitatearen garapenean inplikaturik dagoela frogatuta dago. Besteak beste energia bilketan (SCFAk, biloxken garapena), heste-garun ardatzean (inkretinen jarioaren kontrola, endokannabinoidak) eta kaskada inflamatorioetan (LPS eta endotoxemia) daukan eraginak obesitatearekin duen erlazioa azalduko luke. Bide konplexu hauei buruzko jakintza eta bide berrien bilaketa uneoro handitzen ari da.

“Obesoen mikrobiota propio” baten bilaketak berean dihardu. Nahiz eta Firmicutes/Bacteroidetes ratioaren igoera zein hesteko floraren dibertsitate urria obesitatearekin erlazionatu diren, ikerketa ugari plazaratu dira bat ez datozen emaitzekin. Errealitatea uste zena baino konplexuago da. Uste da obesitatea eta mikrobiotaren erlazioa ez dela bakteria filum handien arteko proportzioan oinarritzen, baizik eta espezie bakoitzaren barnean gertatzen diren aldaketa txikietan. Horregatik, asoziazio sinpleez haratago joatea eta analisi konplexuagoak egitea iradokitzen da, espeziez espezie azterketa eginez eta mikrobioma beste *oma*-ekin lotuz: genoma, transkriptoma, epigenoma, metaboloma, proteinoma eta abar. Eginbehar honetan *big data* biologikoa kudeatzeko balio dezaketen eta garatzen ari diren *analisi multiomikorako* tresna konplexuek, besteak beste, paper garrantzitsua izango dute.

5.2. MIKROBIOTA ETA KIRURGIA BARIATRIKOA

Hesteko mikrobiotak kirurgia bariatrikoak lortzen dituen emaitza terapeutikoen zati baten erantzukizuna dauka. Kirurgia bariatrikoa jaso ondoren, hesteko mikrobiota asaldatu egiten da, gehiago RYGB ostean GB ostean baino. Oro har, traktu gastrointestinalaleko mikrobio kopurua handitu egiten da. Ikerketa gehienek Bacteroidetes eta Proteobacteria filumen handipena eta Firmicutes filumaren gutxipena egiaztatu dute. Era berean, aldaketa esanguratsuak ikusi dira maila taxonomiko txikiagoetan.

Esplorazio gehiago, sakonago eta epe luzeagokoak behar dira kirurgia bariatriko ezberdinek mikrobiotan duten eragina, eta alderantziz, ezagutzeko.

Etorkizunera begira, interesgarria suertatu liteke operatu aurreko mikrobiotak operatu osteko pisu galeran eta honen mantenuan duen eragina ikastea, operatu aurreko mikrobiota eta operatu osteko emaitza erlazionatzea. Honela kirurgia bariatrikorako mesedegarria den mikrobiota topatu liteke eta hau lortzeko beharrezko interbentzioak egin ahal izango ziratekeen; hala nola prebiotiko zein probiotikoekin tratamenduak edo azken aldian bolo-bolo dabilen transplante fekala.

6. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight factsheet. Updated 2018. Eskuragarri: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Lecube A, Monereo S, Tinahones FJ et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2016; 64 (1): 15-22.
3. Carmienke S, Freitag MH, Pischon T, Schlattmann P, Fankhaenel T, Goebel H, Gensichen J. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67: 573-85.
4. Kannel WB, Adrienne Cupples L, Ramaswami R, Stokes III J, Kreger BE, Higgins M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1991; 44: 183-190.
5. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist/hip ratio as predictors of cardiovascular risk: a review of the literature. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64: 16-22.
6. Alberti, K. G., Zimmet, P. and Shaw, J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*. 2006; 23: 469-480.
7. D. King. The future challenge of obesity. *Lancet*. 2011; 378: 743-744

8. OECD. Obesity update. 2017. Eskuragarri: <http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm>
9. Aranceta-Batrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, et al. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25-64 años) 2014-2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol* 2016; 69: 579-87.
10. Guallar-Castillón P, Francisco Perez R, López García E, León-Muñoz L, M. Teresa Aguilera, Auxiliadora Graciani et al. Magnitud y manejo del síndrome metabólico en España en 2008-2010: Estudio ENRICA. *Revista Española de Cardiología*. 2014; 67: 367-373.
11. Martín-Ramiro JJ, Álvarez-Martín E, Gil-Prieto R. Mortalidad atribuible al exceso de peso en España. *Med Clin (Barc)*. 2014; 142: 526-530.
12. Euskal Autonomia Erikidegoko Osasun Inkesta. 2018. Eskuragarri: <http://www.euskadi.eus/informazioa/osasun-inkesta-2017-2018/web01-a3osag17/es/>
13. Encuesta Europea de Salud en España. 2014. Eskuragarri: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Enc_Eur_Salud_en_Esp_2014.htm
14. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384 (9945): 766-781.
15. Von Lengerke T, Krauth C. Economic costs of adult obesity: A review of recent European studies with a focus on subgroup-specific costs. *Maturitas*. 2011; 69:220–9
16. Canbrerizo L, Rubio M.A, Ballesteros MaD, Moreno C. Complicaciones asociadas a la obesidad. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2008; 14(3):156-162
17. Goday A, Barneto I, García-Almeida JM, Blasco A, Lecube A, Grávalos C, et al. Obesity as a risk factor in cancer: A national consensus of the Spanish Society for the Study of Obesity and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. 2015; 17(10):763-71.

18. Simon GE, Von Korff M, Saunders K, Miglioretti DL, Crane PK, van Belle G, et al. Association Between Obesity and Psychiatric Disorders in the US Adult Population. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(7):824-830.
19. Tinahones FJ. Ponencia VIII curso Obesidad. 2017. Eskuragarri: https://www.seedo.es/images/site/ponencias/VIIIcursoObesidad/Curso_SEEDO2016DEF.pdf
20. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México*. 2013. 78(4): 240-248.
21. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007; 449(7164):804–810.
22. Nishida A, Inoue R, Inatomi O et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018; 11: 1.
23. Rubio MA, et al. Tratamiento médico de la obesidad mórbida: alternativas actuales, límites y perspectivas. *Cirugía Española*. 2004; 75(5): 219-224.
24. Villalabeitia I, Errazti G. Gastrektomia bertikala obesitate morbidoan. Síndrome metabolikoan duen eragina. 2017. Eskuragarri: <http://hdl.handle.net/10810/31031>
25. Rabkin J. Gastric Sleeve Vs. Gastric Bypass – All You Need to Know. Eskuragarri: <https://www.bariatric-surgery-source.com/gastric-sleeve-vs-bypass.html>
26. Brentauer SA, Chand B, Shauer PR. Risks and benefits of bariatric surgery: Current evidence. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2006; 73: 1-15.
27. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106 (7): 2365–2370.
28. Ley R, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial Ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444. 1022-3.
29. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Duncan A, Ley RE, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009; 457(7228): 480-4.
30. Finucane MM, Sharpton TJ, Laurent TJ, Pollard KS. A taxonomic signature of obesity in the microbiome? Getting to the guts of the matter. *PLoS One*. 2014; 9(1): e84689.

31. Million M, Angelakis E, Mical Paul et al. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. *Microbial Pathogenesis*. 2012; 53(2): 100-108.
32. Tabasi M, Ashrafian F, Khezerloo JK, Eshghjoo S, Behrouzi A, Javadinia SA, Poursadegh. Changes in Gut Microbiota and Hormones After Bariatric Surgery: a Bench-to-Bedside Review. *Obes Surg*. 2019.
33. Tilg H et al. Obesity and the Microbiota. *Gastroenterology*. 2009; 136 (5): 1476-1483.
34. Anhe F et al. The Gut Microbiota as a Mediator of Metabolic Benefits after Bariatric Surgery. *Canadian Journal of Diabetes*. 2017; 41(4): 439-447.
35. Moran CP, Shanahan F. Gut microbiota and obesity: Role in aetiology and potential therapeutic target. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2014; 28 (4): 585-597.
36. Fontané L, Benaiges D, Goday A, Llauradó G. Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2018; 30 (6): 271-279.
37. Moreno-Indias I, Sánchez-Alcoholado L, Tinahones FJ Francisco. Insulin resistance is associated with specific gut microbiota in appendix samples from morbidly obese patients. *American Journal of Translational Research*. 2017; 8: 5672.
38. Duncan SH, Lobley GR, Holtrop G et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32 (11): 1720-4.
39. A. Santacruz et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br. J. Nutr.* 2010. 104: 83.
40. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(7):2365–2370.
41. Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccach D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients. *PLoS ONE*. 2009; 4: e7125.

42. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, Krakoff J. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94: 58–65.
43. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2007;104 (3): 979-984.
44. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002; 99: 15451.
45. Cani PD, Delzenne NM. *Current Pharmaceutical Design. The Role of the Gut Microbiota in Energy Metabolism and Metabolic Disease.* 2009; 15 (13).
46. Muccioli GG, Cani PD et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Molecular Systems Biology.* 2010; 6: 392.
47. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 894.
48. Tremaroli V et al. Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation. *Cell Metabolism.* 2015; 22 (2): 228 – 238
49. Murphy R, Tsai P, Jüllig M, et al. Differential changes in gut microbiota after gastric bypass and sleeve gastrectomy bariatric surgery vary according to diabetes remission. *Obes Surg.* 2017; 27(4): 917-925.
50. Furet JP, Kong L, Tap J, Poitou C et al. Differential Adaptation of Human Gut Microbiota to Bariatric Surgery–Induced Weight Loss. *Diabetes.* 2010; 59 (12): 3049-3057.
51. Kong L, Tap L, Aron-Wisnewsky J et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes, *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2013; 98 (1): 16-24.

52. Graessler, J. et al. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters. *Pharmacogenom.* 2012; 13: 514–522.
53. Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger AE, et al. Effects of Surgical and Dietary Weight Loss Therapy for Obesity on Gut Microbiota Composition and Nutrient Absorption. *BioMed Research International.* 2015; Article ID 806248.
54. Palleja A et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and persistent changes of the individual gut microbiota. *Genome Medicine.* 2016; 8(1): 67.
55. Liou AP, Paziuk M et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med.* 2013; 5: 178 ra41.
56. Li JF, Lai DD, Ni B, Sun KX. Comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass with laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity or type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Surg.* 2013;56(6):E158–E164.
57. Turnbaugh, P. J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444: 1027–1031.
58. McNeil NI. The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *Am J Clin Nutr.* 1984; 39 (2): 338-342.
59. Tilg H. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* 2014; 63: 1513-1521.
60. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2007;370: 1706-1713.
61. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century *N Engl J Med.* 2005; 352 (11): 1138-1145